

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тимофеева Л.А.^{1,2}, Алешина Т.Н.¹, Александров Ю.К.³

Цель исследования. Определение возможностей комплекса методик и технологий ультразвукового исследования при дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазм щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное открытое слепое когортное исследование. Изучены результаты обследования 222 пациентов с фолликулярными опухолями щитовидной железы: 86 пациентов с аденомами (ФАЩЖ) и 136 с фолликулярным раком (ФРЩЖ). Проанализированы результаты предоперационного ультразвукового исследования щитовидной железы (УЗИ ЩЖ). Сравнивали системы стратификации риска рака ЩЖ, основывающиеся на субъективной оценке паттерна (EU-TIRADS – European Thyroid Imaging and Reporting Data System) и ЭВМ обработке изображений (TLA_RU – Thyroid Lineal Analysis Russia). Для оценки, систематизации и обработки совокупные данные УЗИ и морфологических исследований вносили в оригинальную базу данных, получившую государственную регистрацию (свидетельство № 2018621306 от 16.08.2018 г.).

Результаты и обсуждение. Согласно системе оценки ультразвуковых изображений узлов ЩЖ 21 случай (24,4%) ФАЩЖ специалисты отнесли к EU-TIRADS2, 4 (4,7%) – к EU-TIRADS3, 50 (58,1%) – к EU-TIRADS4a, 11 (12,8%) – к EU-TIRADS4b. Согласно системе EU-TIRADS в 25 случаях (24,4%) нуждались лишь в наблюдения без выполнения ТАПБ. По системе TLA_RU компьютер отнес 15 случаев (17,4%) ФАЩЖ к TLA_RU1 (высокая вероятность доброкачественного процесса), а 71 (82,6%) – к TLA_RU2 (высокий риск опухоли).

При оценке ультразвуковых изображений ФРЩЖ 4 случая (2,9%) были расценены специалистами как EU-TIRADS3, 9 (6,6%) – к EU-TIRADS4a, 40 (29,4%) – к EU-TIRADS4b, 83 (61,0%) – EU-TIRADS5. По системе TLA_RU все случаи ФРЩЖ были отнесены к TLA_RU2.

Для сравнительной оценки был проведен дисперсионный анализ с вычленением УЗ-признаков и оценкой их валидности и ранга в системе оценок. Исследование показало, что достоверные отличия нозологий существуют лишь по 11 признакам из 15, причем диагностическая сила их различна. На основании данных дисперсионного анализа с помощью множественного сравнения (Multiple Comparisons) установлена диагностическая ценность УЗ-признаков.

Проведенный ROC-анализ показал, что при диагностике фолликулярных неоплазм система TLA-RU достоверно имеет ряд преимуществ перед EU-TIRADS, в первую очередь более высокую специфичность.

Заключение. Статистическая оценка изображений, получаемых при использовании различных методик и технологий УЗИ, расширяет возможности метода, улучшает дифференциальную диагностику фолликулярных неоплазм ЩЖ, позволяет планировать дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия. Системы, снижающие фактор субъективизма оценок, в диагностическом плане более перспективны.

Ключевые слова: щитовидная железа, аденома, рак, ультразвуковое исследование, медицинская статистика.

Контактный автор: Тимофеева Л.А. e-mail: adabai@mail.ru,

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Александров Ю.К. Дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы. REJR 2020; 10(4):85-96. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-85-96.

Статья получена: 11.08.20

Статья принята: 07.09.20

1 - ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»
г. Чебоксары, Россия.
2 - АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
Министерства здравоохранения Чувашской Республики.
г. Чебоксары, Россия.
3 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет».
г. Ярославль, Россия.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE THYROID FOLLICULAR TUMORS

Timofeeva L.A.^{1,2}, Aleshina T.N.¹, Aleksandrov Yu.K.³

Purpose. Determination of the capabilities of a complex of ultrasound techniques and technologies for the differential diagnosis of thyroid follicular neoplasms.

Materials and methods. A retrospective open-blind cohort study was conducted. We studied the data of preoperative examination of 222 patients with follicular thyroid tumors: 86 patients with adenomas (FA) and 136 with follicular cancer (FC). The results of ultrasound examination of the thyroid (US) are analyzed. Emphasis was placed on identifying and evaluating signs that could indicate malignancy of the process. The study compared thyroid cancer risk stratification systems based on subjective pattern assessment (EU-TIRADS - European Thyroid Imaging and Reporting Data System) and computer image processing (TLA_RU - Thyroid Lineal Analysis_Russia). The criterion of truth was considered to be the results of morphological studies performed in the studied cohorts of patients. For evaluation, systematization and processing, the combined data of ultrasound and morphological studies were entered into the original database (certificate no. 2018621306 dated 16.08.2018).

Results and discussion. According to the evaluation system of US thyroid nodules, 21 cases (24.4%) of thyroid nodules were associated with EU-TIRADS2, 4 (4.7%) with EU-TIRADS3, 50 (58.1%) with EU-TIRADS4a, 11 (12.8%) with EU-TIRADS4b. According to the EU-TIRADS system, only 25 cases (24.4%) were followed-up without performing FNA. According to the TLA_RU system, the computer assigned 15 cases (17.4%) of follicular adenoma thyroid nodules to TLA_RU1 (high probability of a benign process), and 71 (82.6%) to TLA_RU2 (high tumor risk).

According to the evaluation system of US thyroid nodules, specialists regarded 4 cases (2.9%) as EU-TIRADS3, 9 (6.6%) as EU-TIRADS4a, 40 (29.4%) as EU-TIRADS4b, 83 (61, 0%) as EU-TIRADS5. According to the TLA_RU system, all cases of thyroid nodules risk factors were related to TLA_RU2.

The analysis of variance with the isolation of ultrasound signs and the assessment of their validity and rank in the rating system was carried out for a comparative assessment. The study showed that significant differences in nosologies exist only for 11 out of 15 signs and their diagnostic power is different. The diagnostic value of ultrasound signs based on the data of variance analysis of using multiple comparison (Multiple Comparisons) was established.

The performed ROC analysis showed that in the diagnosis of follicular neoplasms, the TLA-RU system reliably has a number of advantages over EU-TIRADS, primarily higher specificity.

Conclusion. Statistical evaluation of images obtained using various methods and technologies of ultrasound expands the capabilities of the method, improves the differential diagnosis of follicular neoplasms of the thyroid gland, and allows you to plan further diagnostic and therapeutic measures. Systems that reduce the subjectivity factor of evaluations are more promising in diagnostic terms.

Keywords: thyroid, adenoma, cancer, ultrasound, medical statistics.

Corresponding author: Timofeeva L.A., e-mail: adabai@mail.ru

For citation: Timofeeva L.A., Aleshina T.N., Aleksandrov Yu.K. Differential diagnosis of the thyroid follicular tumors. REJR 2020; 10(4):85-96. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-85-96.

Received: 11.08.20

Accepted: 07.09.20

1 - I. N. Ulianov Chuvash State University.

Cheboksary, Russia.

2 - Republican clinical oncological dispensary. Cheboksary, Russia.

3 - Yaroslavl State Medical University.

Yaroslavl, Russia.

Увеличение числа пациентов с опухолями и узлами ЩЖ является общепризнанным фактом [1-3]. Причины этого явления многочисленны и до конца непонятны. Существующие методы диагностики не всегда позволяют на начальном этапе точно верифицировать характер патологии ЩЖ. Поэтому вопросы диагностики при узлах и опухолях ЩЖ постоянно обновляются в связи с темпом развития науки, расширением спектра методик и технологий [4-7]. По мнению ведущих специалистов, сегодня оценка ультразвуковых изображений узловых образований ЩЖ является первым и ключевым пунктом всех клинических рекомендаций и диагностических алгоритмов. С учетом того, что, по мнению ведущих исследователей, правильная оценка ультразвукового паттерна запускает весь механизм диагностики и зачастую определяет лечебную тактику, этому уделялось особое внимание [8-11]. Многочисленные исследования указывают на то, что при УЗИ встречаются «комбинации» признаков, со значительной долей вероятности указывающие на наличие злокачественной опухоли [12-16]. При наличии косвенных ультразвуковых признаков выбор диагностической и лечебной тактики должен строиться исходя из предположения о наличии злокачественной опухоли [17]. Наиболее сложной задачей является выбор тактики в случаях фолликулярных аденом (ФАЩЖ) и фолликулярного рака (ФРЩЖ). Фолликулярные неоплазмы, близкие по своим ультразвуковым и цитологическим признакам, являются с позиции инструментальной и морфологической диагностики одной из самых сложных проблем эндокринной хирургии. В морфологических (Bethesda) и ультразвуковых стратификационных системах фолликулярные опухоли занимают промежуточное положение между доброкачественными узловыми образованиями и РЩЖ, что отражает сложность их дифференциальной диагностики. В связи с этим, стоит вопрос о месте стратификационных систем в современном алгоритме диагностики фолликулярных опухолей [18]. Таким образом, обоснование и формирование диагностической тактики при неоплазмах щитовидной железы, базирующейся на инновационных методиках и технологиях УЗИ, является актуальным.

Цель исследования.

Определение возможностей комплекса методик и технологий ультразвукового исследования при дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазм щитовидной железы.

Материалы и методы.

Исходя из поставленной цели, выполнено ретроспективное открытое слепое когортное исследование. Проанализированы данные амбулаторного предоперационного обследования

222 пациентов с узлами ЩЖ. Все пациенты были затем прооперированы, по результатам патоморфологического исследования у 86 пациентов были диагностированы ФАЩЖ, у 136 человек – ФРЩЖ. Возраст пациентов с фолликулярными неоплазмами был от 18 до 88 лет (средний возраст – 47,9±12,5 лет). Большая часть больных была в возрасте от 41 до 60 лет (112 человек; 50,5%), старше 60 лет были 43 человека (19,4%). Возраст пациентов с ФРЩЖ был от 18 до 88 лет (средний возраст – 49,2±13,2 лет), старше 60 лет были 30 человек (22,1%). Возраст пациентов с ФАЩЖ был от 18 до 78 лет (средний возраст – 45,9±11,4 лет), старше 60 лет были 11 человек (12,8%). В обеих группах среди больных отмечалось также преобладание лиц женского пола: ФАЩЖ – 77 (89,5%), ФРЩЖ – (80,9%). Фолликулярные неоплазмы чаще всего локализовались в нижних полюсах долей ЩЖ (38,7%), реже всего – в перешейке (5,7%). Они были выявлены в правой доле ЩЖ у 46 (53,5%) человек, в левой доле – у 35 (40,7%), в перешейке – у 5 (5,7%).

Всем пациентам на этапе амбулаторного обследования было выполнено мультипараметрическое УЗИ органов шеи (ЩЖ) на ультразвуковых аппаратах Aplio XG (Toshiba, Япония) и SonoScape с широкополосным линейным датчиком сканирования с диапазоном частот 7-14 МГц. Исследование включало в себя серошкальный режим и цветное доплеровское картирование (ЦДК). Выявленные при выполнении В-режима ультразвуковые признаки вносились в протокол УЗИ органов шеи.

Поскольку наиболее важное значение имела оценка значимости и валидности отдельных параметров, в первую очередь тех, которые используются системами, акцент делался на обязательной и конкретной оценке признаков, используемых системами стратификации риска РЩЖ. Поскольку для многомерного статистического анализа правомочен принцип «больше учтённых признаков – больше информации», были отобраны 15 ультразвуковых признаков. Перечень признаков, которые обязательно должны были быть внесены в протокол, был сформирован на основании анализа изучаемых систем [19, 20]. Для систематизации и удобства математического анализа все данные протоколов были внесены в оригинальную базу данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621306 от 16.08.2018 г.). На основании выявленных признаков проводилась оценка узлов ЩЖ по системам EU-TIRADS (European Thyroid Imaging and Reporting Data System) и TLA_RU (Thyroid Lineal Analysis_Russia). Ответ по системе EU-TIRADS давался врачом УЗИ на основании субъективной оценки с учетом критериев, разработанных авторами системы [20]. По мнению российских специалистов EU-TIRADS является самой эф

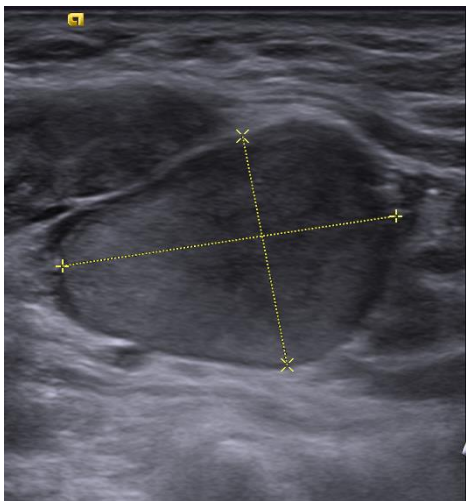


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. УЗИ щитовидной железы, В-режим (поперечное сканирование).

Фолликулярная опухоль (аденома) щитовидной железы. Гипоэхогенное образование, однородное, солидное, с четкими ровными контурами, овальной формы, «высота < ширины», без микро- и макрокальцинатов, без обызвествления и внетиреоидного распространения.

Fig. 1. US, thyroid gland, B-mode (transverse scanning).

Follicular tumor (adenoma) of the thyroid gland. Hypoechoic formation, homogeneous, solid, with clear even contours, oval shape, "height < width", without micro- and macrocalcifications, without calcification and extrathyroid spread.

фективной системой оценки ультразвуковых изображений ЩЖ [21]. Ответ по системе TLA_RU, учитывающей волатильность признаков (патент на изобретение № 2706948 от 21.11.2019 г.) был возможен с использованием программы ЭВМ (свидетельство о госрегистрации № 2018663885 от 06.11.2018 г.). Для оценки диагностической ценности признаков, характерных для фолликулярных неоплазм ЩЖ, данные обследования вносились в базу данных. Также всем пациентам была выполнена тонкоигльная аспирационная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ с последующей микроскопией и градацией цитологической картины по системе TBSRTC (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology). Данные исследований (УЗИ и цитологического) сопоставлялись с протоколами патоморфологического исследования.

Количественные данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, были отображены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Различия между независимыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистическую досто-

верность оценивали с помощью критерия Стьюдента. Для качественных показателей применяли непараметрический показатель χ^2 . При оценке значимости ультразвуковых признаков неоплазм ЩЖ использовали дискриминантный анализ (одномерные расщепления), односторонний дисперсионный анализ (ANOVA), множественное сравнение (Multiple Comparisons), метод деревьев решений. Прогностический потенциал систем стратификации риска при диагностике фолликулярных неоплазм ЩЖ оценивали на основании ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), индекса Юдена, чувствительности, специфичности и других параметров. Математическая обработка и анализ материалов исследования осуществлялась с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение.

Исходя из поставленной цели, выполнено ретроспективное исследование. Критерием отбора в исследование была морфологическая верификация фолликулярных неоплазм (ФАЩЖ и ФРЩЖ) при исследовании операционных препаратов. Критериями исключения были: некачественное оформление протокола УЗИ (без учета всех изучаемых признаков), расхождения в локализации опухолей по данным УЗИ и операции, случаи сомнительных морфологических заключений. Были отобраны 222 клинических случая. Группы пациентов (86 пациентов с ФАЩЖ и 136 пациентов с ФРЩЖ) недостоверно отличались по полу ($p=,0537$) и возрасту ($p=,0954$). Всем пациентам до операции было выполнено УЗИ органов шеи. В протоколах УЗИ особое внимание обращали на описание отдельных признаков, в первую очередь тех, которые используют изучаемые в исследовании системы EU-TIRADS и TLA_RU: ровность границ, четкость контуров, эхогенность, форма (ориентация), эхоструктура, строение, наличие макро- и микрокальцинатов, признак «высота > ширины», наличие ободка Halo, васкуляризация узла, региональной лимфаденопатия, признаки внетиреоидного распространения. Исследование показало, что в В-режиме изображения неоплазмы ЩЖ плохо поддаются шаблонным оценкам.

При ретроспективной оценке изображений ФАЩЖ было установлено, что во всех описаниях отмечены ровные границы, наличие характерного гипоэхогенного ободка, параметр «высота > ширины» был отрицательным, отсутствовали периферическое обызвествление и внетиреоидное распространение. В 68,6% случаев ФАЩЖ были гипоэхогенными, в 25,5% – изоэхогенными. Они имели четкие контуры – в 98,8%, неоднородную эхоструктуру – в 61,6%, солидное строение – в 80,2%, макрокальцина

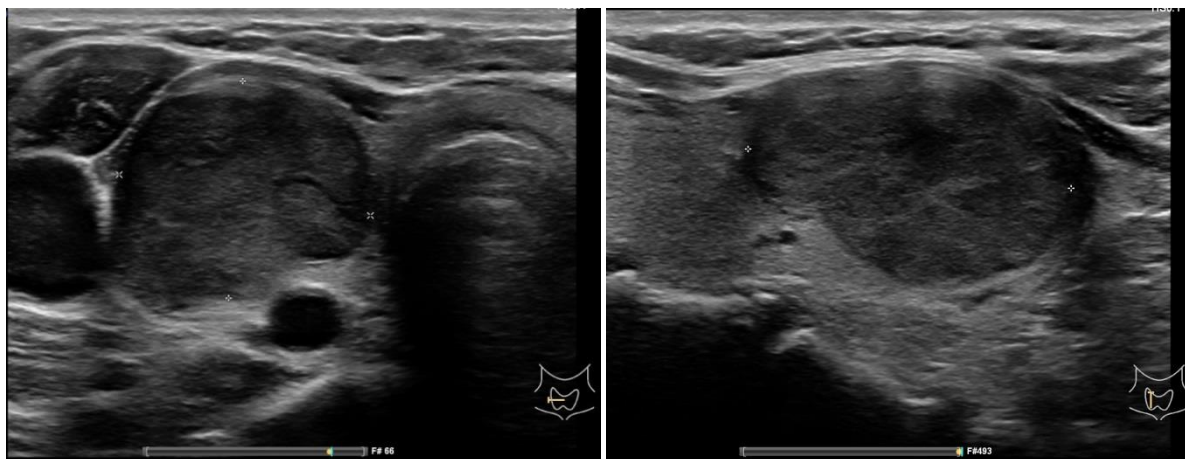


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. УЗИ щитовидной железы, В-режим (поперечное и продольное сканирование).

Фолликулярная опухоль (аденома) щитовидной железы. Гипоэхогенное неоднородное образование, солидное, с четким, неровным контуром, овальной формы, «высота < ширины». EU-TIRADS4a, TLA_RU2.

Fig. 2. US, thyroid gland, B-mode (transverse and longitudinal scanning).

Follicular tumor (adenoma) of the thyroid gland. Hypoechoic heterogeneous formation, solid, with clear uneven contours, oval shape, "height < width". EU-TIRADS4a, TLA_RU2.

ты – в 48,8%, микрокальцинаты – в 12,8%, умеренный кровоток (периферический – в 48,8%, смешанный – в 43,0%). Региональная лимфаденопатия установлена в 23,3% случаев, специфические изменения в лимфоузлах отсутствовали (рис. 1).

Согласно системе оценки ультразвуковых изображений узлов ЩЖ 21 случай (24,4%) ФАЩЖ специалисты отнесли к EU-TIRADS2, 4 (4,7%) – к EU-TIRADS3, 50 (58,1%) – к EU-TIRADS4a, 11 (12,8%) – к EU-TIRADS4b. Согласно системе EU-TIRADS в 25 случаях (24,4%) нуждались лишь в наблюдения без выполнения ТАПБ. По системе TLA_RU компьютер отнес 15 случаев (17,4%) ФАЩЖ к TLA_RU1 (высокая вероятность доброкачественного процесса), а 71 (82,6%) – к TLA_RU2 (высокий риск опухоли) (рис. 2). Таким образом, по УЗ-признакам изображения ФАЩЖ в большинстве случаев «соответствовали» опухолям и нуждались в цитологическом подтверждении. ТАПБ была выполнена всем больным, в том числе пациентам с EU-TIRADS2-3 и TLA_RU1 (большие размеры узлов). По данным цитологического исследования установлено наличие TBSRTC2 в 14 случаях (16,3%), TBSRTC3 – в 3 (3,5%), TBSRTC4 – в 62 (72,1%), TBSRTC5-6 – в 7 (8,1%). Таким образом, результаты цитологического исследования оказались наиболее близки к заключениям TLA_RU, основанным на ЭВМ оценке степени валидности и ранжировании признаков.

Оценка изображений ФРЩЖ (рис. 3) показала, что ультразвуковые признаки имели иную выраженность. В частности, в 73,5% случаев

изображения ФРЩЖ были гипоэхогенными, в 69,1% имели неровные границы, в 69,9% – нечеткие контуры, в 92,6% – неоднородную эхоструктуру, в 86,8% – солидное строение.

Гипоэхогенный ободок регистрировался лишь в 35,3% случаев, периферическое обызвествление – в 10,3%, макрокальцинаты – в 6,6%. А признаки «высота > ширины» (в 60,3%), микрокальцинаты (73,5%), внетиреоидное распространение (16,2%) у пациентов с ФРЩЖ были выявлены в большем числе наблюдений, чем у пациентов с ФАЩЖ. Также чаще выявлялись изменения в лимфатических узлах (30,1%), причем в трети случаев изменения носили специфический характер. Другие характеристики имел кровоток в опухоли, в 30,9% он был выраженным периферическим, а в 64,0% выраженным смешанным.

При оценке ультразвуковых изображений ФРЩЖ 4 случая (2,9%) были расценены специалистами как EU-TIRADS3, 9 (6,6%) – к EU-TIRADS4a, 40 (29,4%) – к EU-TIRADS4b, 83 (61,0%) – EU-TIRADS5. По системе TLA_RU все случаи ФРЩЖ были отнесены к TLA_RU2 (рис. 4).

Таким образом, паттерны ФРЩЖ практически во всех случаях расценивались системами стратификации риска РЩЖ, как подозрительные на опухоль, в связи с чем, во всех случаях была рекомендована ТАПБ. По данным морфологического исследования у 13 пациентов (9,6%) получено заключение TBSRTC2, у 13 (9,6%) – TBSRTC3, у 43 (31,6%) – TBSRTC4, у 67 (49,2%) – TBSRTC5-6. Таким образом, число па-

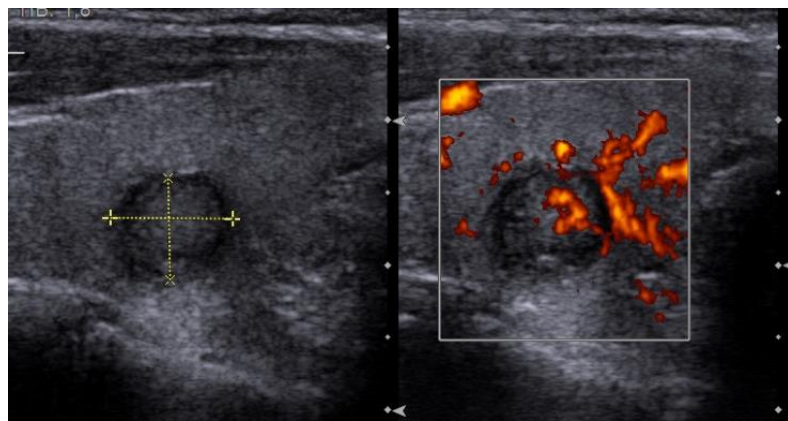


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. УЗИ щитовидной железы, В-режим и ЭД (поперечное сканирование).

Фолликулярная опухоль (рак) щитовидной железы. Гипоэхогенное образование, овальной формы с ровными, четкими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, «высота > ширины».

Fig. 3. US, thyroid gland, B-mode + ED (transverse scanning).

Follicular tumor (cancer) of the thyroid gland. Hypoechoic formation, oval in shape with smooth, clear contours, with intensive mixed blood flow, "height > width".

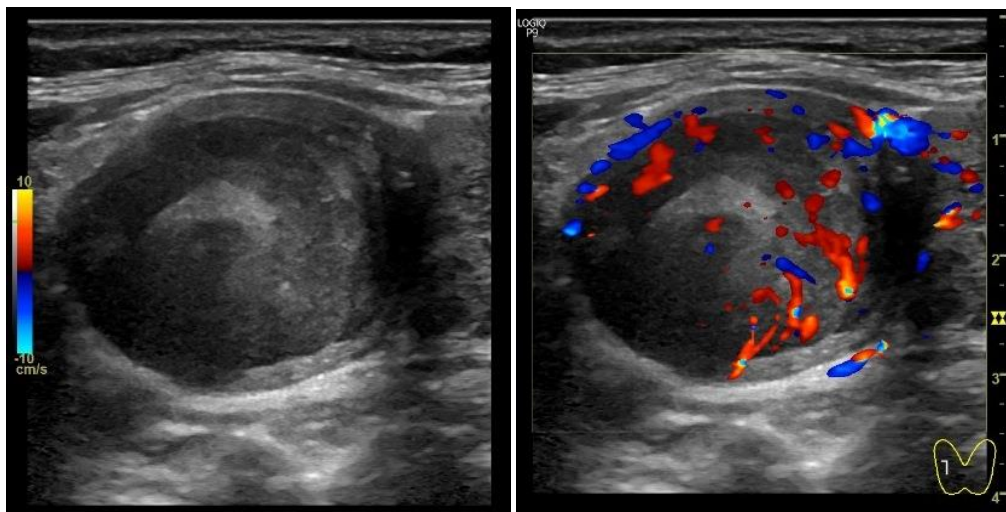


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. УЗИ щитовидной железы, В-режим и ЦДК (продольное сканирование).

Фолликулярная опухоль (рак) щитовидной железы. Гипоэхогенное образование неправильной формы с ровными, нечеткими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, с микрокальцинатами, «ширина=высоте». EU-TIRADS4b, TLA_RU2.

Fig. 4. US, thyroid gland, B-mode + CDI (longitudinal scanning).

Follicular tumor (cancer) of the thyroid gland. Hypoechoic formation of irregular shape with smooth, indistinct contours, with intensive mixed blood flow, with microcalcifications, "width = height". EU-TIRADS4b, TLA_RU2.

циентов в категориях TBSRTC, которые потенциально указывали на наличие опухоли (TBSRTC3-6) составило 90,4%. В тоже время значительное число пациентов в категориях TBSRTC3 и TBSRTC4 (не позволяющим дифференцировать опухоли) говорило о сложности цитологической оценки фолликулярных неоплазм ЩЖ. Оценка показала хорошие диагностические возможности обеих систем по выявлению фолликулярных неоплазм и обосновании показаний для ТАПБ. Вместе с тем, имеющиеся отличия в оценках представляют несомненный интерес с позиции понимания причин отличия эффективности систем в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей ЩЖ.

Для сравнительной оценки был проведен дисперсионный анализ с вычлениением УЗИ признаков и оценкой их валидности и ранга в системе оценок (табл. №1). Исследование показало, что достоверные отличия нозологий существуют лишь по 11 признакам из 15, причем диагностическая сила их различна.

На основании данных дисперсионного анализа с помощью множественного сравнения (Multiple Comparisons) установлена диагностическая ценность УЗ-признаков. При дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазм следует опираться на признаки с существенным ($p=0,0000$) диагностическим весом: «границы» (8,68291 рангов), «контуры» (8,629209), «наличие ободка Halo» (8,128685), «высота > ширины» (7,574456), «микрокальцинаты» (7,63031), «форма» (6,188885); «макрокальцинаты» (5,303838) (рис. 5). Менее значима оценка «эхоструктуры» (3,896785; $p=0,0035$) и «особенностей кровотока» (3,658318; $p=0,0091$). Мал диагностический вес у признаков «эхогенность» (0,202358), «наличие жидкостного компонента» (0,820602), «строение» (0,823332), «регионарная лимфаденопатия» (0,958085); «периферическое обызвествление» (1,293200), «внетиреоидное распространение» (2,124543).

При применении системы EU-TIRADS специалисты УЗИ ориентировались на опубликованные научные данные, материалы обучающих изданий и программ, и, в первую очередь, на свой личный опыт. Итогом оценки изображений является предположение о вероятности существования той или иной патологии, что в конечном итоге определяет тактику. Существующая система EU-TIRADS, как и большинство существующих систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ, не ранжирует признаки по значимости, а лишь констатирует наличие тех или иных признаков. Система TLA_RU, базирующаяся на ЭВМ оценке, не только регистрирует наличие признака, но и использует его «вес» в формировании тактики без конкретной привязки к морфологии процесса.

Первым шагом оценки было использование дискриминантного анализа, который позволяет определить, какие переменные различают (дискриминируют) две изучаемые совокупности. В качестве метода разделения выборки использовали дискриминантные одномерные расщепления (p -значение для выбора переменной: 0,5000000). Дискриминантный анализ на первых шагах оперирующий "незрелыми" (спорными) признаками, вычленяет из общей массы признаков, который характеризует общий размер в его абсолютной форме, а остальные признаки учитывает в виде дополнений (пропорций их отношения к признаку, определяющему размер). При дискриминантном анализе было установлено, что в формировании диагностической модели фолликулярных неоплазм (коэффициент сопряженности Пирсона (C)) признаки имеют различный вес в зависимости от морфологии патологии (рис. 6). Ультразвуковые критерии «границы» ($C = 0,549$), «контуры» ($C = 0,560$), микрокальцинаты ($C = 0,602$), «наличие ободка Halo» ($C = 0,542$) «высота > ширины» ($C = 0,520$) имеют сильную статистически значимую связь с изучаемыми нозологиями и могут считаться ключевыми характеристиками модели. Критерии «макрокальцинаты» ($C=0,414$), «форма» ($C=0,323$), «периферическое обызвествление» ($C=0,267$), «эхоструктура» ($C=0,269$) и «внетиреоидное распространение» ($C=0,261$) имеют слабую силу связи с особенностями нозологий, искажая истинное мнение о характере процесса. Критерии «особенности кровотока» ($C=0,177$), «эхогенность» ($C=0,110$) «наличие жидкостного компонента» ($C=0,087$), «регионарная лимфаденопатия» ($C=0,075$), «строение» ($C=0,087$) имеют слабую силу связи и низкую значимость. Точный критерии Фишера (двусторонний) определил статус этих критериев как неопределенный (NaN, $p>0,05$), то есть чрезмерный акцент на этих признаках в ряде случаев может стать причиной ошибок в дифференциальной диагностике.

В рамках дискриминантного анализа были установлены возможности для оценки степени сходства/различия групп путём вычисления расстояний между их центроидами (уточнение группы признаков из числа учтённых, играющих максимальное значение в межгрупповых различиях) и определения принципиального различия нозологий. Установлено, что дисперсия внутри изучаемых нозологий, связанная с природным разнообразием неоплазм, является существенным препятствием для дифференциальной диагностики.

Различный диагностический вес признаков при ФАЩЖ и ФРЩЖ позволяет эффективно использовать при системе TLA_RU метод деревьев решений, а именно деревьев классификации, позволяющих предсказать принадлеж-

Таблица №1. Результаты дисперсионного анализа признаков ультразвукового паттерна фолликулярных неоплазм.

Признаки	Kruskal-Wallis test:H (2, N= 222)	Средний ранг р	Сумма рангов		Средний ранг	
			ФАЩЖ	ФРЩЖ	ФАЩЖ	ФРЩЖ
Границы	356,1049	≤0,001	38958,00	30353,00	453,0000	223,1838
Контуры	215,9920	≤0,001	40947,50	33692,50	476,1337	247,7390
«Высота» ширины	288,6860	≤0,001	19866,00	58681,00	231,0000	431,4779
Эхогенность	24,28611	=,002	27525,00	42799,50	320,0581	314,7022
Эхоструктура	160,7207	≤0,001	32257,50	36985,00	375,0872	271,9485
Строение	14,45230	=,071	29199,00	43211,50	339,5233	317,7316
Макрокальцинаты	138,2643	≤0,001	34304,00	35156,50	398,8837	258,5037
Микрокальцинаты	347,8565	≤0,001	21201,50	60994,00	246,5291	448,4853
Ободок Halo	161,6389	≤0,001	41495,00	36360,00	482,5000	267,3529
Периферическое обызвествление	41,91199	≤0,001	27004,00	47359,00	314,0000	348,2279
Особенности кровотока	72,06770	≤0,001	25831,00	54017,50	300,3605	397,1875
Регионарная лимфаденопатия	15,84470	=,045	27505,00	46945,00	319,8256	345,1838
Форма (правильная-неправильная)	185,1051	≤0,001	36378,00	35250,50	423,0000	259,1949
Жидкостный компонент.	8,331816	=,402	29431,50	43589,00	342,2267	320,5074
Внетиреоидное распространение	99,24080	≤0,001	26187,00	49059,50	304,5000	360,7316

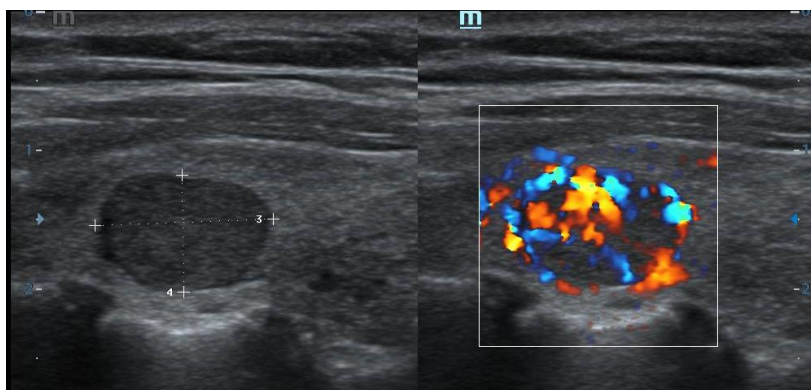


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. УЗИ щитовидной железы, В-режим и ЦДК (продольное сканирование).

Фолликулярная опухоль (аденома) щитовидной железы. Гипоэхогенное образование правильной формы с ровными, четкими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, «ширина > высоты». EU-TIRADS4a, TLA_RU2.

Fig. 5. US, thyroid gland, B-mode + CDI (longitudinal scanning).

Follicular tumor (adenoma) of the thyroid gland. Hypoechoic formation of the correct form with smooth, clear contours, with intensive mixed blood flow, "width > height". EU-TIRADS4a, TLA_RU2

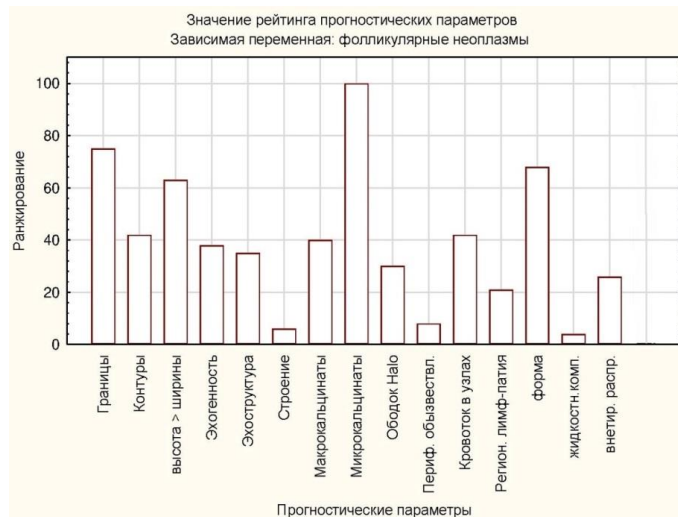


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. Диаграмма. Дискриминантный анализ.

Ранжирование значимости переменных предикторов (ультразвуковых признаков фолликулярных неоплазм). Обоснование одномерных расщеплений (0=низкая значимость; 100=высокая значимость).

Fig. 6. Diagram. Discriminant analysis.

Ranking the significance of variable predictors (ultrasound signs of follicular neoplasms). Justification of univariate splits (0 = low significance; 100 = high significance).

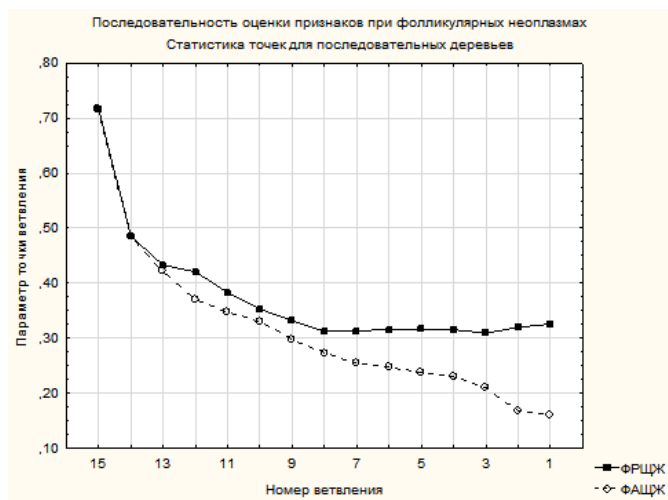


Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. График. Метод деревьев решения. Деревья классификации.

Статистика точек ветвления при фолликулярных неоплазмах.

Fig. 7. Graph. Trees method decision. Classification trees.

Branching point statistics for follicular neoplasms.

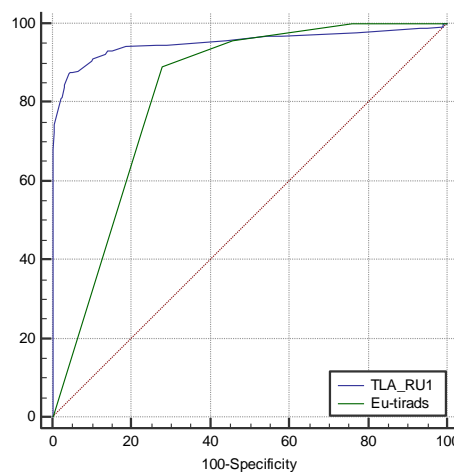


Рис. 8 (Fig. 8)

Рис. 8. График. ROC-анализ.

Сравнительная оценка эффективности систем EU-TIRADS и TLA-RU при дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазм.

Fig. 8. Graph. ROC analysis.

Comparative assessment of the EU-TIRADS and TLA-RU systems efficiency in differential diagnosis of follicular neoplasms.

Таблица №2. Сравнительный анализ показателей эффективности EU-TIRADS и TLA_RU.

Показатели	EU-TIRADS	TLA_RU	Разница между полями
AUC	0,826±0,01550	0,954±0,00892	0,128
95%- ДИ	0,795–0,854	0,935–0,968	0,0959–0,159
Чувствительность	89,25%	87,46%	1,79
Специфичность	72,09%	95,71%	-23,26
Youden index J	0,6134	0,8317	-0,2183
Z-статистика			7,879
Уровень значимости			$P < 0,0001$

ность оцениваемого изображения к ФАЩЖ или ФРЩЖ (категории целевой переменной) в зависимости от значений предикторов, оцененных при дискриминантном анализе (рис. 7).

Появление в модифицированной EU-TIRADS подразделения признаков на кардинальные (форма, контур, экзогенность и микрокальцификаты) и дополнительные (эхоструктура, наличие Halo, макрокальцификаты, оценка сосудистого рисунка, экстратиреоидальное распространение и лимфаденопатия) продемонстрировало попытку снизить субъективность оценки изображений. Кроме того, авторы системы предложили учитывать данные о росте узлов и результаты соноэластографии [20].

Проведенный ROC-анализ показал, что при диагностике фолликулярных неоплазм система TLA-RU достоверно имеет ряд преимуществ перед EU-TIRADS, в первую очередь более высокую специфичность (табл. №2, рис. 8).

Заключение.

Диагностика фолликулярных неоплазм

Список Литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2016. 592 с.
2. Durante C., Grani G., Lamartina L. et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018; 319 (9), 6: 914-924.
3. Заболотская Н.В., Кондратова Г.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. М., Видар, 2011. 712 с.
4. Burch H.B., Burman K.D. et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (7): 2853-2862 doi: 10.1210/jc.2016-1155.
5. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Лесько К.А. и др. Возможности маммографии и качественной эластографии в диагностике рака молочной железы при гипотиреозе. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013; (5): 50-59.
6. Grant E.G., Tessler F.N. et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. J Am Coll Radiol 2015; 12 (pt A): 1272-1279.

ЩЖ с помощью методов лучевой диагностики является сложной задачей. Использование стратификационных систем, ориентирующих специалиста на субъективную оценку, связано с высокой вероятностью ошибки, так как уровень опыта и знаний специалистов различен, а субъективная оценка определяется большим числом факторов и аргументов, которые не подлежат стандартизации и анализу. Многомерный статистический сравнительный анализ систем оценки изображений ЩЖ (EU-TIRADS и оригинальной TLA_RU) с позиции доказательной медицины показал, что системы стратификации риска рака ЩЖ, основывающиеся на компьютерной оценке имеет большие диагностические возможности.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

7. Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А., Данзанова Т.Ю., Шолохов В.Н., Лепэдату П.И., Аллахвердиева Г.Ф., Костякова Л.А., Бердников С.Н. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 9-3 (51): 81-84.
8. Желонкина Н.В., Пойтина А.С., Польшкин В.В., Рыженкова М.И., Паршин В.С., Медведев В.С. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016; 25 (4): 35-45.
9. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба. Эндокринная хирургия. 2014; (3): 5-13.
10. Сенча Е.А., Сенча А.Н., Пеняева Э.И., Патрунов Ю.Н., Митькова М.Д., Митьков В.В. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018; 2: 12-26.
11. Александров Ю.К., Шулуто А.М. и др. Диагностическая

тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы ТИРАДС. Московский хирургический журнал. 2015; 3 (43): 24-26.

12. Борсуков А.В. Быть или не быть ti-rads: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2016; 10 (3): 33-36.

13. Тухбатуллин М.Г., Сафиуллина Л.Р., Галеева З.М., Хамзина Ф.Т. и др. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов. Казань, Мед. книга, 2016. 208 с.

14. Тимофеева Л.А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы. Казанский медицинский журнал. 2012; 93 (1): 103-107.

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

16. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (4): 216-226.

17. Underwood H.J., Patel K.N. Comparing the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for Differentiated Thyroid Cancer: Improvements Observed and Future Horizons. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26: 2653-2654. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07490-w>

18. Gharib H. Does iodine cause thyroid cancer?. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018; 14(4): 525-526. doi:10.4183/aeb.2018.525

19. Тимофеева Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков. Докт. Дисс. 14.01.13. Москва, 2019. 342 с.

20. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid. J.* 2017; (6): 225-237.

21. Фисенко Е.П., Борсуков А.В., Сыч Ю.П., Цветкова Н.В., Пищугина А.В., Сенча А.Н., Катрич А.Н., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. Валидация классификации TI-RADS в России (письмо главному редактору). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018; (1): 74-82

References:

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. et al. Russian clinical guidelines. *Endocrinology.* Moscow, GEOTAR-Media, 2016. 592 p. (in Russian).

2. Durante C., Grani G., Lamartina L. et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018; 319 (9), 6: 914-924.

3. Zabolotskaya N.V., Kondratova G.M. Ultrasound diagnostics of thyroid diseases. A practical guide to ultrasound diagnostics. *General ultrasound diagnostics.* M., Vidar, 2011. 712 p. (in Russian).

4. Burch H.B., Burman K.D., et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (7): 2853-2862. doi: 10.1210/jc.2016-1155.

5. Ternovoy S.K., Abduraimov A.B., Lesko K.A. et al. Possibilities of mammography and high-quality elastography in the diagnosis of breast cancer in hypothyroidism. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2013; (5): 50-59 (in Russian).

6. Grant E.G., Tessler F.N., et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015; 12(pt A): 1272-1279.

7. Sinyukova G.T., Gudilina E.A., Danzanova T. Yu., Sholokhov V.N., Lepedatu P.I., Allakhverdieva G.F., Kostyakova L.A., Berdnikov S.N. Modern technologies of ultrasound imaging in the diagnosis of local recurrence of thyroid cancer. *International research journal.* 2016; 9-3 (51): 81-84 (in Russian).

8. Zhelonkina N.V., Poytina A.S., Polkin V.V., Ryzhenkova M.I., Parshin V.S., Medvedev V.S. Possibilities of echography in the differential diagnosis of thyroid follicular tumors. *Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation Epidemiological Register).* 2016; 25 (4): 35-45 (in Russian).

9. Belcevic D.G., Vanushko V.E. Modern aspects of diagnostics of nodular goiter. *Endocrine Surgery.* 2014; (3): 5-13 (in Russian).

10. Sencha E.A., Sencha A.N., Penyaeva E.I., Patrunov Yu.N., Mitkova M.D., Mitkov V.V. The use of quantitative analysis of ultrasound with contrast enhancement in the differential diagnosis of focal changes in the thyroid gland. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2018; 2: 12-26 (in Russian).

11. Alexandrov Yu. K., Shulutko A.M. et al. Diagnostic tactics for thyroid nodules based on the TIRADS system. *Moscow surgical journal.* 2015; 3 (43): 24-26 (in Russian).

12. Borsukov A.V. To be or not to be ti-rads: polemic notes from the Eurasian Forum on Thyroid Cancer. *Endocrine Surgery.* 2016; 10 (3): 33-36 (in Russian).

13. Tuxhatullin M.G., Safiullina L.R., Galeeva Z.M., Khamzina F.T. and other Echography in the diagnosis of diseases of internal and superficially located organs. *Kazan, Med. book,* 2016. 208 p. (in Russian).

14. Timofeeva L.A. Diagnostic tactics for thyroid nodules. *Kazan Medical Journal.* 2012; 93 (1): 103-107 (in Russian).

15. Sencha A.N., Sencha E.A., Penyaeva E.I., Timofeeva L.A. Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex. M., MEDpress-inform, 2019. 208 p. (in Russian).

16. Alexandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin LB, Dyakiv A.D. The effectiveness of stratification systems in the diagnosis of thyroid nodular diseases. *Endocrinology problems.* 2019; 65 (4): 216-226 (in Russian).

17. Underwood H.J., Patel K.N. Comparing the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for Differentiated Thyroid Cancer: Improvements Observed and Future Horizons. *Ann Surg Oncol.* 2019; 2: 2653-2654. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07490-w>

18. Gharib H. Does iodine cause thyroid cancer? *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018; 14 (4): 525-526. doi: 10.4183 / aeb.2018.525

19. Timofeeva L.A. Differential diagnosis of nodular neoplasms of the thyroid gland: multiparametric ultrasound examination in the paradigm of stratification risks. *Doct. Diss.* 14.01.13. Mos-

cow, 2019. 342 p. (in Russian).

20. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid. J.* 2017; (6): 225-237.

21. Fisenko E.P., Borsukov A.V., Sych Yu.P., Tsvetkova N.V., Pishchugina A.V., Sencha A.N., Katrich A.N., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. Validation of TI-RADS classification in Russia (a letter to the editor-in-chief). *Ultrasound and functional diagnostics.* 2018; (1): 74-82 (in Russian).