

На правах рукописи

Яновская Елена Александровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.02 – эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Аметов Александр Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Свириденко Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии.

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» июня 2019 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г.Москва, ул.Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г.Москва, ул.Беломорская, д.19/2 и на сайте: www.rmapo.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема выявления и лечения больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) не потеряла своей актуальности. Во-первых, это связано с большой заболеваемостью узловым зобом и раком ЩЖ (РЩЖ). При обследовании населения в России узлы ЩЖ были выявлены у 5% [В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев, 2012], в Бразилии – у 10% [R.Samargo,2009], в Белоруссии - у 10-15% [Т.В. Мохорт, 1999], в Германии - у 20% обследованных [H. Volzke, 2003]. Растет количество людей не только с доброкачественными узлами ЩЖ, но и РЩЖ [M.V.Zimmermann, V.Galetti, 2015]. Быстрый рост числа пациентов с узловыми очаговыми поражениями ЩЖ требует с учетом сложившейся ситуации выработки подходов, направленных на решение возникшей проблемы. Одним из путей является формирование новых алгоритмов, основывающихся на последних достижениях науки и техники [H.Gharib et al.,2016]. Научные системы требуют от эндокринологов широчайшей эрудиции и глубоких знаний. Разработка диагностических систем подразумевает не только привлечение современных технологий, но и оценку их эффективности на уровне первичного звена здравоохранения (поликлиник и стационаров).

Степень разработанности темы. Анализ публикаций, посвященных проблеме узловой патологии ЩЖ, свидетельствует о наличии многих нерешенных вопросов. При расширении спектра диагностических методик все большее число врачей включаются в лечебно-диагностическую цепочку. В мире пока не существует единого общепризнанного протокола обследования и лечения пациентов с узлами ЩЖ, что подтверждено результатами периодических анкетных опросов членов Европейской и Американской Ассоциаций Тиреоидологов [F.N. Bennedbaek et al., 1999, S.J. Vonnema et al., 2000, 2002].

Сегодня УЗИ и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) являются основными методами верификации узлов ЩЖ [Л.А.Тимофеева, 2017, G.Russ, 2016]. Повсеместное применение УЗИ привело к увеличению выявления узлов в ЩЖ, что привело к проблемам организационного и материального плана. Значимо выросло число цитологических исследований. При этом количество «доброкачественных» и неинформативных заключений составляют 90-95%, что заставляет задуматься о более четкой регламентации

показаний к ТАПБ, назрела необходимость в выработке конкретных взвешенных критериев для выполнения ТАПБ.

В 2009 году была предложена Thyroid Image Reporting and Data System [E.Horvat,2009]. Основной задачей TIRADS было уточнение показаний для проведения цитологического исследования. В это же время цитологами были сформулированы основные принципы The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (TBSRTC) [E.S. Cibas, 2009]. Задачей ее была мотивация лечебной тактики на основании данных о морфологической структуре узла ЩЖ. Сегодня информация о комплексном применении систем TIRADS и TBSRTC в лечебных учреждениях России и влияния их на качество диагностики очень скудна и не дает достоверного представления о результатах их использования. Углубленные исследования, посвященные данной проблеме в России не выполнялись, а имеющиеся публикации носят в основном пилотный характер. Это говорит о том, что проблема использования стратификационных систем на основе экспертных оценок в выборе тактики при узловом зобе является актуальной.

Цель исследования: обоснование активной персонифицированной тактики при диагностике и лечении узловой патологии щитовидной железы на основе комплексного использования стратификационных систем, базирующихся на высокоинформативных методиках обследования.

Задачи исследования:

1. Оценить применение ультразвуковой стратификационной диагностической системы Thyroid Imaging Reporting and Data System у пациентов с узловой патологией щитовидной железы.

2. Оценить влияние внедрения цитологической стратификационной системы The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology на качество диагностики узловой патологии щитовидной железы.

3. Изучить эффективность комплексного применения систем TIRADS и TBSRTC и оценить их значение при формировании лечебной тактики у пациентов с узловой патологией щитовидной железы.

4. Оценить влияние внедрения стратификационных систем на качественные показатели работы врачей-эндокринологов первичного звена с позиции оптимизации диагностики узловой патологии щитовидной железы.

Объект исследования – пациенты с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

Предмет исследования – оценка комплексного использования методов лучевой и морфологической диагностики при выборе лечебной тактики.

Научная новизна

Впервые проведено многомерное математическое моделирование применения различных систем оценки ультразвуковых признаков, используемых при диагностике узловой патологии ЩЖ.

Определена структура узловой патологии ЩЖ в отдельном регионе России (Ярославской области) на основании применения системы TIRADS.

Получен анализ морфологической структуры узловой патологии ЩЖ в отдельном регионе России (Ярославской области) на основании использования системы TBSRTC.

Доказана высокая эффективность комплексного использования системы TIRADS и TBSRTC с позиции интегрального анализа на значительном фактическом материале, что позитивно отразилось на результатах лечения больных с узловой патологией ЩЖ.

Установлено с позиций доказательной медицины, что применение врачами-эндокринологами первичного звена стратификационных систем снижает временные затраты при постановке диагноза и уменьшает ошибочность принимаемых решений.

Теоретическая и практическая значимость

Адресный подход, лежащий в основе современной медицины в полной мере реализован в ходе выполнения настоящего исследования по оптимизации диагностики узловых заболеваний щитовидной железы, в котором убедительно аргументирована последовательность выполнения современных диагностических методик. С использованием математического моделирования доказаны глубокие и сложные взаимосвязи морфологии узловых образований ЩЖ и их цифрового отображения в виде сканов УЗИ.

Доказано, что внедрение стратификационных систем диагностики у больных с узловым зобом имеет позитивный эффект, заключающийся в ранжировании результатов обследования различными специалистами, что позволяет унифицировать подходы к лечению.

На фактическом материале объективно доказана эффективность TIRADS, что позволило устранить субъективизм УЗИ,

индивидуализировать показания к ТАПБ и акцентировать внимание цитологов на вероятность выявления опухолей ЩЖ.

Подтверждено, что TBSRTC ограничивает неоднозначные трактовки результатов цитологического исследования, что снижает вероятность ошибки в диагностике и выборе лечебной тактики.

Доказано позитивное влияние изменившейся диагностической тактики (с использованием стратификационных систем) на подходы к лечению больных с заболеваниями ЩЖ и результаты работы хирургического стационара.

Доказано, что использование диагностических систем TIRADS и TBSRTC достоверно повышают эффективность работы эндокринологов поликлиник.

Методология и методы исследования

Основной методологической особенностью работы является системный подход к обследованию и лечению пациентов с узловой патологией щитовидной железы. В рамках научной работы были использованы применяемые в практике системы стратификации рисков, оригинальные опросники а так же безопасные неинвазивные и инвазивные диагностические методики ультразвукового и цитологического исследований. Все они выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялись статистические методы с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Access 2010» и «Stat Soft STATISTICA 10.0».

Положения, выносимые на защиту

1. Использование TIRADS регламентирует трактовку ультразвуковых признаков, что уменьшает вероятность ошибочной интерпретации УЗИ при исследовании щитовидной железы.

2. Ранжирование цитологических исследований по TBSRTC приводит к более взвешенным и мотивированным заключениям морфологов, снижая количество ошибочных и неинформативных ответов.

3. Использование систем TIRADS и TBSRTC позитивно влияет на точность диагностики узловых заболеваний щитовидной железы, повышает уровень профессиональной деятельности эндокринологов первичного звена.

4. Системы TIRADS и TBSRTC являются эффективным тактическим ходом, помогающим решить экономические и организационные вопросы регламентации оказания помощи пациентам с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием корректного числа наблюдений, современных методик сбора и обработки информации, применением сертифицированного оборудования, обоснованных методов статистического анализа. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» (протокол № 5 от «17» ноября 2011 года). Апробация диссертации проводилась на межкафедральном совещании ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 114 от «27» сентября 2018 года. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Международном научном форуме «Современные технологии в эндокринной хирургии» (г. Санкт-Петербург, 2014), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (г. Москва, 2016), 18 Европейском конгрессе эндокринологов (г. Мюнхен, 2016), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2017), XXVII Российском симпозиуме с международным участием (г. Судак, 2017).

Личный вклад автора. Автором лично определены цели и задачи исследования, научно обоснован дизайн исследования, подготовлен обзор литературы, проведен выбор методик, отвечающих целям и задачам работы, статистическая обработка полученных данных. Автор принимал личное участие в оценке клинических, УЗИ и лабораторных обследований пациентов. Автором разработана оригинальная электронная база данных, в которую занесена вся информация по каждому пациенту, отобранному для проведения диссертационного исследования. Автором выполнены анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность, подготовка основных публикаций по выполненной работе в журналах, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, тезисах докладов научно-практических мероприятий и сборников научных трудов.

Внедрение результатов исследования. Разработанные в ходе исследования методы диагностики пациентов с узловыми

образованиями ЩЖ внедрены в практику ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД». Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр хирургического и терапевтического профиля ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета. Предлагаемая диагностическая тактика при узловых заболеваниях ЩЖ может быть использована в работе лечебных учреждений, занимающихся лечением, комплексной диагностикой больных с патологией ЩЖ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 - эндокринология. В соответствии с формулой специальности 14.01.02–Эндокринология, а именно «Клиническая эндокринология направлена на изучение этиологии и патогенеза эндокринных заболеваний, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний», диссертационная работа посвящена комплексной оценке диагностических инструментальных и лабораторных экспертных систем у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы, что позволяет улучшить дифференциальную диагностику и качество оказания помощи таким пациентам.

Работа соответствует пункту 3 и 4 области исследований: «...разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний» и «методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика...»

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 16 работ в общероссийских медицинских и международных журналах, из них 5 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы представлен 225 источниками, включая 139 работ отечественных и 86 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 35 рисунками и диаграммами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. За 2006-2014 гг. в ДКБ на ст. Ярославль ОАО РДЖ на лечении находились 2326 пациентов с патологией щитовидной железы. С учетом цели и задач исследования были сформированы критерии включения и невключения в исследование.

Главным критерием отбора было наличие узловой патологии ЩЖ по данным клинического исследования, УЗИ и других методов диагностики. Критерии невключения в исследование: 1) доказанное УЗИ диффузное поражение ЩЖ (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит де Кервена), 2) истории болезни, в которых отсутствовали протоколы УЗИ и результаты цитологического исследования; 3) отсутствие в протоколе ТАПБ маркировки места забора цитологического материала, 4) пациенты с сомнительными данными обследования (значимое несовпадение дооперационных УЗИ и операционных данных о размерах ЩЖ и узлов), 5) некорректная интерпретация результатов УЗИ и цитологического исследования узлов щитовидной железы.

В исследование было включено 1606 человек (1379 женщин и 227 мужчин) в возрасте от 18 до 95 лет с узловой патологией ЩЖ.

Кроме того был проведен анализ 5601 протокола УЗИ органов шеи у жителей г. Ярославля, проходивших обследование (в 2010-2015 гг.) в «Центре внедрения и развития высокотехнологичной ультразвуковой диагностики компании «Siemens» (г. Ярославль). УЗИ выполнялось методом сплошной выборки у населения в возрасте от 18 до 70 лет. Для углубленного анализа были отобраны лишь протоколы с описанием узлов ЩЖ.

Также проведено многоцентровое сплошное ретроспективное исследование: анализ протоколов цитологических исследований (2013-2015 гг.) в двух цитологических лабораториях г. Ярославля (протоколы исследований 4415 человек).

Тип исследования, принципы рандомизации. Исследование ретроспективное, многоцентровое, открытое, когортное. Уровень доказательности исследования может быть оценен как «2», а рекомендации по результатам исследования могут быть отнесены к категории «В».

Методы исследования. Всем пациентам стационара было выполнено клиническое исследование. При выявлении видимого объемного образования на передней поверхности шеи оценивали его размер. При пальпации определяли степень увеличения ЩЖ, ее

плотность, подвижность, болезненность. При наличии узлов в ЩЖ оценивали их размеры, расположение, плотность, смещаемость, проводили оценку регионарных зон лимфооттока.

УЗИ органов шеи выполнялось по стандартному протоколу на сканерах: Acuson S-2000 (Siemens, Германия), DC-8 (Mindray, Китай) с использованием линейных датчиков 7,5-18 МГц с применением набора базовых технологий и методик: В-режим, ЭД и ЦДК. Оценивали форму ЩЖ, контуры и размеры, измеряли длину, ширину и толщину каждой доли. Рассчитывали суммарный объем ЩЖ, определяли количество и расположение узлов. Описание узлов ЩЖ проводили по качественным критериям: форма, расположение, эхогенность, структура, наличие ободка «hallo» и кальцинатов, наличие жидкостного компонента, контуры, границы, васкуляризация, изменение регионарных лимфоузлов.

Ранжирование ультразвуковых «образов» проводилось согласно регламенту Thyroid Imaging Reporting and Data System: TIRADS 1 (отсутствие патологии), TIRADS 2 (доброкачественное изменение), TIRADS 3 (возможно доброкачественное изменение), TIRADS 4 (подозрение на злокачественное изменение), TIRADS 5 (вероятное злокачественное изменение), TIRADS 6 (злокачественность подтвержденная данными патоморфологии).

Для уточнения морфологической картины узлов в ЩЖ выполнялась ТАПБ под контролем УЗИ с цитологическим исследованием. Биоптат фиксировали и окрашивали по Папаниколау с проведением световой микроскопии. Оценку проводили при получении не менее 6 скоплений клеток (не менее 10 клеток). Результаты исследования формулировали согласно Международной цитологической классификации TBSRTC: I. Недиагностический или неудовлетворительный материал. II. Доброкачественные изменения. III. Атипия неясного значения или фолликулярные поражения неясного значения. IV. Фолликулярная опухоль или подозрение на фолликулярную опухоль. V. Подозрение на злокачественную опухоль. VI. Злокачественная опухоль. Цитологические заключения сопоставлялись с данными патоморфологического исследования.

Для оценки влияния систем на качество работы врачей первичного звена проведено анонимное анкетирование эндокринологов по протоколам УЗИ и цитологическим заключениям. Методом случайной выборки были отобраны 20 протоколов УЗИ и 20 ТАПБ. На первом этапе испытуемые оценивали «стандартные» протоколы УЗИ и заключения (по 10 заключений). На втором этапе

врачам были представлены расширенные протоколы УЗИ (10), в которые были внесены градации по TIRADS, и цитологические заключения (10) по TBSRTC. Перечни ответов были едиными на обоих этапах исследования. Во время анкетирования проводили хронометраж.

Статистический анализ данных. Результаты исследования были обработаны статистическими методами. При сборе информации применяли таблицы Закса (D.Machin et al.,2009). При создании баз данных использовали комплект прикладного программного обеспечения Microsoft Office 2010. Были сформированы три независимые базы данных в Microsoft Excel. В базы вносили критерии, наблюдаемые значения и учитываемые переменные. При анализе качественных характеристик использовали непараметрический критерий χ^2 . Статистическую достоверность оценивали с помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента и уровню его значимости (t). Волатильность ультразвуковых признаков оценивали в ходе многомерного статистического моделирования (кластерный, факторный и дискриминантный анализ) Анализ и построение графиков производили при помощи персонального компьютера с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Access 2010» и «Stat Soft STATISTICA 10.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка возможностей клинического обследования при диагностике узловой патологии в ЩЖ проведена на основании ретроспективного изучения историй болезней 1606 пациентов. В исследование были включены 1379 (85,9%) женщин и 227 (14,1%) мужчин в возрасте от 16 до 95 лет. При патоморфологическом исследовании у 748 (46,5%) пациентов выявлен узловой и многоузловой зоб, у 462 (28,8%) – аденома ЩЖ, у 345 (21,5%) – РЩЖ, у 50 больных (3,1%) - хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), фиброзный зоб Риделя - у 1 человека (0,1%).

При поступлении больные имели жалобы, которые отражали преимущественно сердечно-сосудистые, психо–эмоциональные и неврологические нарушения. Пациенты указывали на дискомфорт в области шеи, чувство «комка», увеличение шеи в объеме, раздражительность, сердцебиение, потливость, першение, осиплость голоса, реже - на пальпируемое образование на передней поверхности шеи, затруднение дыхания, глотания жидкой, а чаще твердой пищи,

постоянное чувство сдавления («обруча») в области шеи. Не предъявляли жалоб более трети больных.

У 236 (14,7%) больных узлы в ЩЖ выявлены при профилактических осмотрах, у 1033 (64,3%) - при обращении в поликлинику по поводу различных заболеваний и последующем УЗИ органов шеи, у 88 (5,5%) - при первичном УЗИ, которое по желанию больного, в 249 (15,5%) случаях пациенты самостоятельно обнаружили узлы ЩЖ.

При пальпации узлы ЩЖ выявлены у 1216 человек, из них у 64,0% они были более 20 мм. Чувствительность метода составила 75,7%: при узловом и многоузловом зобе -75,5%, при аденомах ЩЖ - 81,4%. Это можно считать удовлетворительным, исходя из доброкачественности процесса. При РЩЖ чувствительность составила 68,7% (неудовлетворительный показатель). Таким образом, чувствительность пальпации при узловых заболеваниях ЩЖ имеет неудовлетворительное значение. Клиническое обследование пациентов с узлами ЩЖ является обязательным, но этому методу присущ субъективизм, ограничения и невысокая точность. Следовательно применение для оценки узловой патологии ЩЖ одной только пальпации на дооперационном этапе нельзя считать достаточным.

Сегодня экспертным методом регистрации структурных изменений в ЩЖ является УЗИ. В 2009 году E.Norvat с соавторами предложили TIRADS, основанную на формировании из набора ультразвуковых признаков 10 образов, которые объединены в 6 групп по риску различных заболеваний ЩЖ. В настоящее время ведется дискуссия о диагностической ценности каждого из признаков. Также критике подвергается сама TIRADS.

С целью определения информативности признаков TIRADS, и самой системы в целом выполнено ретроспективное независимое сплошное исследование. Проведено ранжирование 5601 протокола УЗИ: к TIRADS1 отнесены 2150 протоколов, к TIRADS 2 – 2175, к TIRADS 3 – 208, к TIRADS 4 – 987, к TIRADS 5 – 81 протокол. Проведен математический анализ волатильности и значимости признаков (эхогенность, эхоструктура, форма, контур, кальцинаты, жидкостный компонент, васкуляризация, четкость границ) с помощью кластерного, факторного и дискриминантного анализа.

При иерархическом агломеративном кластерном анализе TIRADS установлено, что ведущий кластер (К1) включает в себя эхоструктуру и эхогенность (рис.1), все остальные признаки

относятся к подкластерам (K2). K1 сформировался на первом шаге и имел максимальное расстояние объединения (0,5838095). Процент несогласия был высоким между экзогенностью и такими признаками как форма (0,91), наличие кальцинатов (0,86) и жидкостного компонента (0,87). Это говорит о том, что при оценке узлов ЩЖ по TIRADS значение этих признаков в группах TIRADS2-5 будет различным, а общая дендрограмма не отражает особенности распределения признаков внутри групп и не может служить в качестве единого правомерного и бесспорного образца.

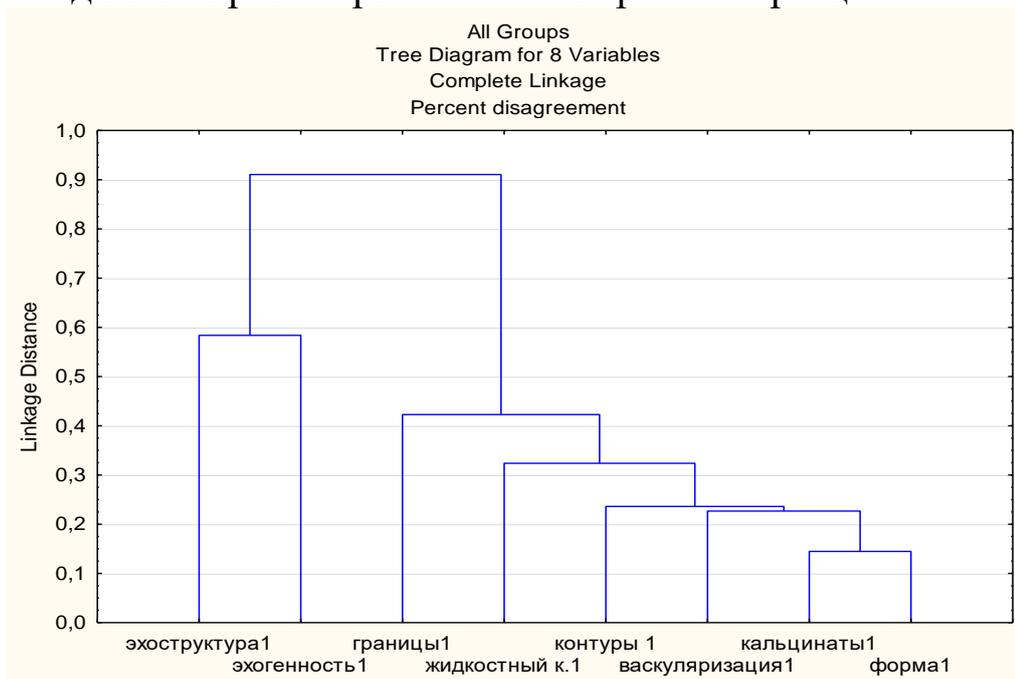


Рисунок 1. Кластерный анализ ультразвуковых признаков TIRADS.

При TIRADS 2 дендрограмму с элементами кластеризации получить не удалось. Признаки сгруппировались в один волнистый кластер со сцепленными элементами. Высокие значения процента несогласия получены лишь при экзогенности. Анализ TIRADS3 показал наличие двух кластеров, расстояние между ними значимое (1,0). Из общей группы признаков удалось выделить главные (нечеткость границ, неоднородная структура и гипоэхогенность). При анализе TIRADS4 дендрограмма имела разветвленный тип с двумя неравноценными кластерами. В K1 вошли неоднородная эхоструктура и гипоэхогенность, а в K2 - все остальные признаки. K1 имел максимальное расстояние объединения (0,6417112) и сформировался на первом шаге. Самый высокий показатель процента несогласия был между гипоэхогенностью и всеми признаками K2. Следовательно, при оценке узлов TIRADS4 необходима оценка всех признаков, но трактовать их можно по-разному, поэтому при

TIRADS4 обязательно необходима ТАПБ. При TIRADS5 дендрограмма, изначально состояла из четырех подкластеров, которые объединились после трех шагов (самый короткий процесс в исследовании) с расстоянием объединения 0,8115942. При оценке матрицы расстояний получены цифры, говорящие об информативности большинства УЗИ признаков. Кластерный анализ показал, что внутри групп TIRADS имеются существенные отличия в значимости признаков. «Рабочими» при TIRADS5 были: усиленная васкуляризация, неровность контуров, микрокальцинаты, нечеткость границ и неправильная форма. При TIRADS2 выявить ключевые признаки не удалось. По итогам кластерного анализа представляет интерес определение признаков, являющихся «ключевыми». Для этого был проведен факторный анализ в генеральной совокупности и в отдельных группах TIRADS

Факторный анализ показал, что УЗИ признаки имеют высокий уровень достоверности, но различный приоритет в зависимости от характера патологии (рис.2).

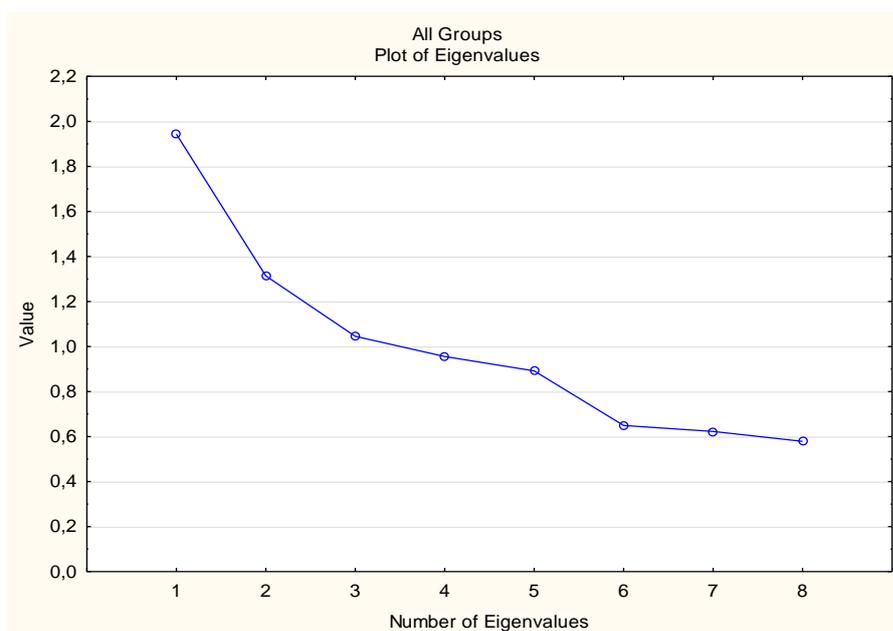


Рисунок 2. Факторный анализ ультразвуковых признаков узлов ЩЖ.

При оценке «графика собственных значений» было установлено, что наиболее значимыми являются эхогенность (1,943370), эхоструктура (1,313476) и четкость границ (1,045198), совокупная дисперсия элементарных признаков которых составляет 53,78%, что говорило о том, что они являются определяющими в TIRADS. При суммарной оценке всех признаков TIRADS наиболее значимым из них оказалась эхогенность (0,843087).

При факторном анализе TIRADS2 не были установлены ключевые и приоритетные признаки. Уровень значимости каждого из признаков, как критерия, был относительно невысок (большинство признаков оказались в "факторной осыпи"). При TIRADS3 установлена невысокая значимость критериальных параметров, значительно уступающая TIRADS2.

Большую значимость имели неоднородная эхоструктура (1,534209) и гипоэхогенность (1,369736), но говорить о каких-либо ключевых признаках не представляется возможным. Это объясняет большое число несовпадений при оценке данной патологии. Оценка TIRADS4 не выявила статистически значимых признаков. Кривая имела тренд аналогичный TIRADS 3, но была еще более сглаженной. Доминирующих признаков TIRADS 4 не установлено, график представляет собой в основном «факторную осыпь». При TIRADS5 отмечена самая высокая факторная нагрузка из всех когорт TIRADS. Высокая амплитуда собственных значений признаков говорит об их высокой критериальной значимости и необходимости их учета. При TIRADS5 можно сократить число признаков, достаточных для заключения. Наибольшую факторную нагрузку несли нечеткость границ (0,807450), неоднородность структуры (0,798709), микрокальцинаты (0,793614), гипоэхогенность (0,721247) и неправильная форма (0,755404). Этот набор признаков не уникален, но при TIRADS 5 они имеют определяющее значение. Факторный анализ доказал состоятельность TIRADS. Оценка УЗИ признаков узлов ЩЖ методом факторного анализа подтвердила верный подход авторов TIRADS к выбору ключевых критериев.

Для подтверждения версии о различной значимости УЗИ признаков узлов ЩЖ был проведен дискриминантный анализ. При числе переменных в модели равном 8 (перечень УЗИ признаков, используемых TIRADS) значение лямбды Уилкса (Wilks 'Lambda) равнялось 0,00273. Приближенное значение F-статистики с числом степеней свободы 24 и 2051 равнялось 568,57. Уровень значимости F-критерия был статистически значимым ($p < 0,0000$). Данные показатели говорят о хорошей дискриминации представленной выборки. Также можно сделать вывод, что данная классификация корректна.

Для изучение влияния внедрения TBSRTC на работу цитологов было проведено многоцентровое ретроспективное открытое когортное исследование: анализ 4415 протоколов цитологических исследований в двух лабораториях г. Ярославля.

В группе А цитологи давали развернутые заключения с описанием признаков. Затем была выполнена градация результатов согласно стандарту TBSRTC. Во группе Б требования к описанию мазков были строже, врачи самостоятельно проводили ранжирование исследований по TBSRTC. Проведена сравнительная оценка в группах А и Б структуры выявленной патологии ЩЖ и частоты неинформативных исследований.

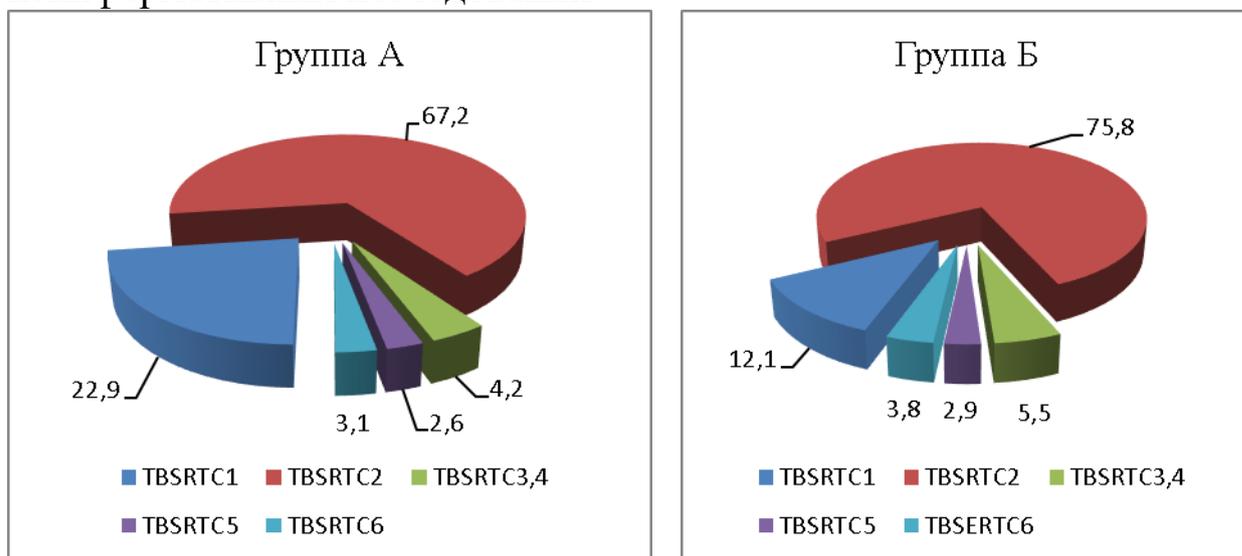


Рисунок 3. Сравнительная оценка результатов цитологических исследований в группах А (контрольная группа) и группе В (TBSRTC).

В большинстве случаев (69,2%) был установлен доброкачественный характер заболевания ЩЖ. В 4,3% была выявлена фолликулярная опухоль (TBSRTC 3,4) с предположительным диагнозом аденомы ЩЖ. В 2,6% мазки были подозрительными на наличие злокачественной опухоли (TBSRTC 5). В 3,2% случаев констатировано наличие злокачественной опухоли (TBSRTC 6).

В группе А было значительное число заключений TBSRTC1, что стало причиной повторных ТАПБ. В группе А у 2265 человек (67,2%) были выявлены коллоидный зоб, клеточный зоб и АИТ, у 142 (4,2%) - фолликулярная опухоль, у 87 (2,6%) - в мазках были признаки, подозрительные на злокачественную опухоль, у 104 (3,1%) человек была верифицирована злокачественная опухоль.

В группе Б у 126 человек (12,1%) были неинформативные (TBSRTC 1) мазки. У 792 (75,8%) человек выявлены доброкачественные изменения (TBSRTC 2), у 57 (5,5%) - фолликулярная опухоль (TBSRTC 3,4), у 30 (2,9%) - подозрение на

злокачественное поражение (TBSRTC 5), у 40 (3,8%) установлен РЦЖ (TBSRTC 6).

Большой процент выявления опухолей ЩЖ в группе Б зависел от четких показаний к ТАПБ, мотивации специалиста, объема полученного материала, от качества и количества мазков. В группе Б было меньше расхождений в ответах. Внедрение TBSRTC дисциплинирует цитологов, заставляет уходить от расплывчатых и двусмысленных ответов, взвешенно относиться к формулировке заключения. В группе А число результатов TBSRTC 1 было значимым, что связано с ошибками при получении материала и недостаточно качественным приготовлением препаратов.

Цитологически верифицированные доброкачественные узлы ЩЖ (TBSRTC 2) были выявлены в группе А (67,2%) и в группе Б (75,8%). Выявление опухолей в группе Б (12,1%) было чаще чем в группе А (9,9%). Процент выявления РЦЖ в группах А и Б не отличался: TBSRTC 5 соответственно - 2,6% и 2,9%, TBSRTC6 - 3,1% и 3,8%.

Для оценки эффективности комплексного применения систем проведен ретроспективный анализ 1606 историй болезней пациентов с узлами ЩЖ, проходивших оперативное лечение в ДКБ ст. Ярославль ОАО РЖД (рис.3).

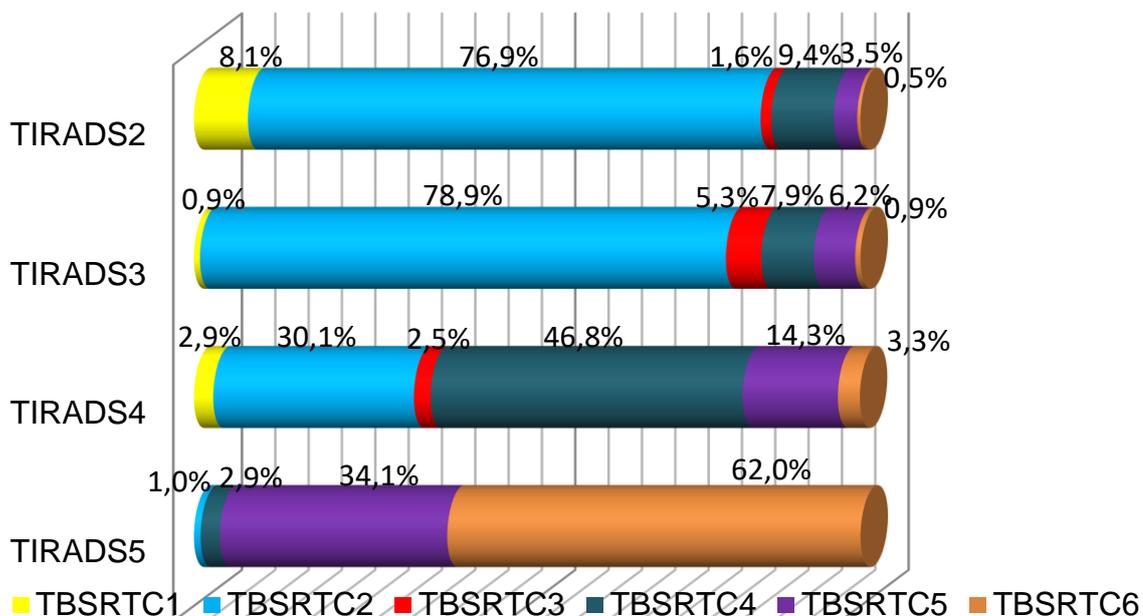


Рисунок 4. Ранжирование пациентов (в %) с узловой патологией щитовидной железы по системам TIRADS и TBSRTC.

В группу TIRADS 2 вошли 774 пациента (48,2%), в группу TIRADS3 -113 (7,0%). В группах TIRADS 2-3 вероятность выявления опухоли ЩЖ была маловероятной. При TIRADS 4 она существенно повышалась. В эту группу вошли 511 пациентов (31,8%). Группа была более «пестрой» и включала в себя различные варианты патологии. В группу TIRADS5 были включены 208 пациентов (13,0%) с потенциально «злокачественной» структурой узлов ЩЖ.

При ТАПБ у 79 пациентов (4,9%) был малоинформативный материал (TBSRTC 1), доброкачественные изменения (TBSRTC 2) были выявлены у 841 пациента (52,4%), неопределенные результаты получены у 31 пациента (1,9%), фолликулярная опухоль выявлена в 327 случаях (20,4%), подозрение на малигнизацию – у 177 человек (11,0%), верифицирована злокачественная опухоль - у 151 больного (9,4%).

Установлено, что при TIRADS 2 выявление РЩЖ было редким, частота выявления фолликулярных опухолей (TBSRTC 4) более существенной (у 73 человек). При TIRADS3 подозрение на РЩЖ и РЩЖ (TBSRTC 5-6) установлено в 8 случаях, что было в 2 раза чаще, чем в группе TIRADS 2. В группе TIRADS 4 при малом числе неинформативных мазков и атипии неясного значения (TBSRTC3) доброкачественные изменения (TBSRTC2) были выявлены у 154 пациентов, а опухолевые поражения - у 329 человек, причем в 1/3 случаев верифицировали злокачественные опухоли. При TIRADS5 неинформативные, сомнительные результаты и доброкачественные изменения (TBSRTC 1,2,3) были выявлены всего в 2 случаях, а РЩЖ и подозрение на РЩЖ у 200 человек. Анализ позволил прийти к заключению, что при отборе пациентов для ТАПБ в первую очередь необходимо обращать внимание на больных с УЗИ признаками TIRADS 4 и TIRADS5, при которых вероятность выявления РЩЖ высока (соответственно 17,6% и 96,2%).

Изучение корреляции между УЗИ и данными патоморфологического исследования показало, что по данным гистологии РЩЖ был установлен у 345 больных (21,5%), аденома ЩЖ - у 462 больных (28,8%), узловой и многоузловой зоб - у 748 больных (46,5%), хронический аутоиммунный тиреоидит – у 50 больных (3,1%), фиброзный зоб Риделя - у 1 человека (0,1%). В когорте пациентов TIRADS 2 РЩЖ был установлен в 38 случаях. У пациентов с TIRADS 4 чаще всего диагностировали аденомы ЩЖ (295 больных) и РЩЖ (98 больных). У больных с TIRADS5 РЩЖ выявлен в 197 случаях, а доброкачественные образования - лишь в 11

случаях, что соответствовало результатам цитологического исследования.

При выявлении доброкачественных изменений ЩЖ с помощью УЗИ (TIRADS2) точность была 96,9%, специфичность – 95,6%, а чувствительность – 98,5%. При РЩЖ (TIRADS5) специфичность (99,1%) и точность (90,1%) были высокими, а чувствительность была низкой (57,1%). Расширение числа критериев приводит не только к росту чувствительности (85,5%), но и к снижению специфичности (66,4%) и точности (70,5%). В целом при диагностике опухолей (аденом ЩЖ и РЩЖ) эффективность применения системы TIRADS была средней: чувствительность – 75,4%, специфичность – 84,7%, точность – 80,1%.

При оценке TBSRTC при диагностике патологии ЩЖ установлена большая эффективность, чем УЗИ: точность - 91,0%, специфичность - 94,9%, чувствительность - 76,5%. При TBSRTC 2 эффективность цитологии уступала УЗИ: чувствительность – 80,6%, специфичность – 75,7%, точность - 78,1%. При выявлении аденом ЩЖ чувствительность ТАПБ составила 51,6%, специфичность – 92,1%, а точность – 80,6%, что было сопоставимо с данными УЗИ.

Синхронные заключения врачей УЗИ и цитологов были в 873 случаях (54,4% от всех больных), в том числе TIRADS 5 – TBSRTC 5-6 (РЩЖ - в 192 случаях). При несовпадении данных УЗИ и ТАПБ в первую очередь нужно ориентироваться на данные цитологического исследования. Пациенты с TIRADS 4 и TIRADS 5 являются потенциально опасными в плане выявления РЩЖ и нуждаются в периодическом проведении ТАПБ.

Несомненный интерес представляет изучение работы эндокринологов при расширении компонентов диагностической информационной системы. Для этого проведено простое слепое ретроспективное исследование. Методом случайной выборки из историй болезней были отобраны 20 протоколов УЗИ и 20 биопсий. На первом этапе врачи работали со «стандартными» протоколами УЗИ (10 протоколов) и цитологическими заключениями (10 заключений). На втором этапе врачам предлагались протоколы УЗИ (10 пациентов), в которые дополнительно были внесены заключения TIRADS, цитологические заключения (10 заключений), в которые дополнительно были внесены заключения TBSRTC. Сопоставляли значения показателей степени ошибочности принятых решений в условиях обычной и расширенной информационной базы, а также времени, затраченного на их принятие. Анализ показал, что время на

принятие решения при расширении информационной базы существенно сокращалось (рис.4) и при работе с результатами УЗИ, и с результатами биопсии ($p < 0,001$). Степень ошибочности принятых решений в условиях расширенной информационной базы существенно снижается. Итоги свидетельствуют о высокой степени достоверности ($p < 0,001$) снижения числа ошибок при постановке диагноза.

Попытки анализа УЗИ эндокринологами ведут к значительным временным затратам. Поэтому врачи при определении показаний к ТАПБ чаще используют факт наличия узла, его размер более 10 мм и рост узла, что с позиции морфологии несущественно. Более сложной задачей для эндокринологов является оценка цитологических заключений. Использование эндокринологами TIRADS и TBSRTC достоверно снижает временные затраты, а также снижает ошибочность принимаемых решений.

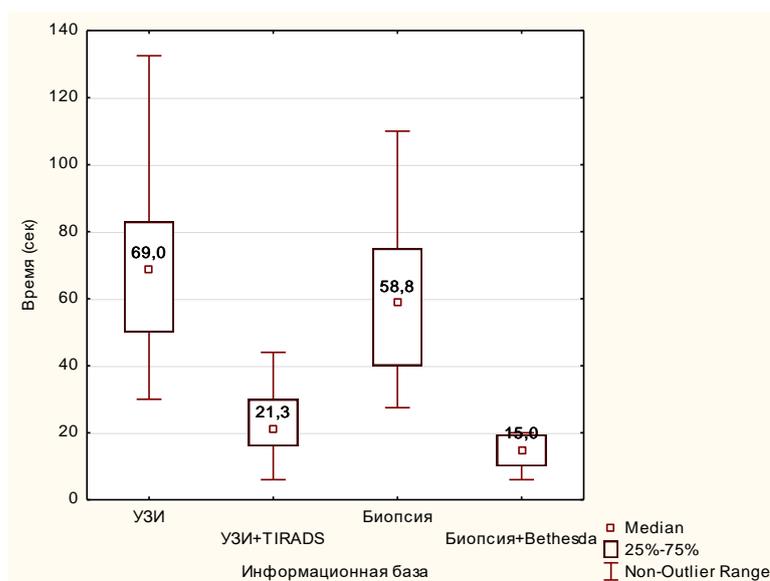


Рисунок 5. Время на постановку диагноза и выбор тактики лечения в зависимости от состава информационной базы принятия решений.

Таким образом, экспертные системы имеют высокий резерв в части противостояния возможным врачебным ошибкам объективного и субъективного характера. Но они не могут рассматриваться как «истина в последней инстанции» или полная замена врачу. Решения о постановке диагнозов и выборе тактики лечения эндокринолог принимает самостоятельно, иногда пренебрегая результатами работы с экспертной системой. Экспертные системы повышают обоснованность принимаемых решений, их корректность и «прозрачность» с точки зрения доказательной медицины достаточно высока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены многомерное статистическое моделирование различных схем оценки УЗИ признаков узловой патологии ЩЖ, изучены влияние внедрения систем TIRADS и TBSRTC на эффективность работы врачей эндокринологов. Кластерный, факторный и дискриминантные анализы показали состоятельность и корректность системы TIRADS. Пациенты с TIRADS 4 и TIRADS 5 являются потенциально опасными в плане выявления РЩЖ и нуждаются в периодическом проведении ТАПБ. Внедрение систем TIRADS и TBSRTC в протоколы исследований привели к снижению времени постановки диагноза эндокринологами и уменьшению ошибочности принимаемых решений. Экспертные системы имеют высокий резерв в части противостояния возможным врачебным ошибкам объективного и субъективного характера. Экспертные системы повышают обоснованность принимаемых решений, их корректность и «прозрачность» с точки зрения доказательной медицины достаточно высока.

Выводы

1. На основании многомерного статистического моделирования можно утверждать, что система TIRADS корректна и универсальна для различных узловых заболеваниях щитовидной железы (λ Wilk's = 0,00273, approx. $F(24,2051) = 568,57$).

2. Цитологическое исследование имеет высокую эффективность при раке щитовидной железы: специфичность - 94,9%, чувствительность - 76,5% и точность - 91,0%, но более низкие показатели при доброкачественной патологии. Внедрение системы TBSRTC снизило число неинформативных и ошибочных заключений.

3. Сочетанное использование систем TIRADS и TBSRTC открывает новые возможности в формировании лечебной тактики при узловой патологии щитовидной железы. Наиболее обоснованным с позиции выявления онкопатологии является использование ТАПБ при узлах ЩЖ, имеющих градации TIRADS4 и TIRADS5 при которых рак щитовидной железы выявляется в 17,6% и 96,2% соответственно.

4. Современные диагностические системы TIRADS и TBSRTC позитивно влияют на результаты работы эндокринологов поликлиник, достоверно сокращая время принятия решения ($p < 0,001$) и уменьшая вероятность ошибки ($p < 0,001$) при постановке диагноза и выборе лечебной тактики.

Практические рекомендации

При оценке протокола УЗИ щитовидной железы необходимо фиксировать максимальное количество признаков узла ЩЖ, учитывая их различную диагностическую ценность при различной патологии ЩЖ. Особое внимание необходимо обращать на признаки, характерные для TIRADS 5 (усиленная васкуляризация, неровность контуров, наличие микрокальцинатов, нечеткость границ и неправильная форма).

При отборе пациентов для ТАПБ в первую очередь необходимо обращать внимание на пациентов с ультразвуковыми признаками TIRADS 4 и 5, при которых вероятность выявления РЩЖ высока

У пациентов с TIRADS2 ТАПБ не является обязательным методом диагностики. Пациентам с TIRADS5 (потенциально опасные в плане онкопатологии) при первичном заключении TBSRTC2 необходимо повторное проведение ТАПБ.

ТАПБ должна проводиться в соответствии с регламентом TBSRTC (УЗИ-контроль, хорошая визуализация, удаление компрометирующих примесей, контроль достаточности материала, большое число тонких мазков).

При оценке мазков морфологи должны внимательно и взвешенно относиться к описаниям, формулировать заключения, основываясь на явных цитологических признаках.

Для уменьшения вероятности ошибки и снижения временных затрат эндокринологи должны шире использовать системы TIRADS и TBSRTC, регламентирующие работу врачей лучевой диагностики и цитологов. Решения о диагнозе и выбор лечения эндокринолог должен принимать самостоятельно с учетом параметров экспертных систем, повышающих обоснованность и корректность принимаемых решений.

Список, работ опубликованных по теме диссертации

1. Яновская Е.А. Обоснование пересмотра показаний для выполнения ТАПБ узлов щитовидной железы. / Александров Ю.К., Яновская М.Е., Левина А.И., Сергеева Е.Д., Яновская Е.А.// Материалы Международного научного форума «Современные технологии в эндокринной хирургии». – Санкт-Петербург, 2014. - С. 10-14.- 5/1с.

2. Яновская Е.А. Диагностическая тактика на основе системы ТИРАДС. /Яновская Е.А. // Аспирантский вестник Поволжья (импакт-фактор 0,188). – 2015. – №5-6. - С.189-192.-4/4с.

3. Яновская Е.А. Ультразвуковой мониторинг в раннем послеоперационном периоде после тиреоидэктомии. / Александров Ю.К., Яновская Е.А., Каталов А.Н. // Ультразвуковая и функциональная

диагностика (приложение) (импакт-фактор 0,307). Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – 2015. - С.14-15.-2/0,7с.

4. Яновская Е.А. Оценка субъективности ультразвукового исследования при очаговой патологии щитовидной железы. / Сергеева Е.Д., Яновская Е.А., Александров Ю.К. // Ультразвуковая и функциональная диагностика (приложение) (импакт-фактор 0,307). Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – 2015. - С.159.-1/0,3с.

5. Яновская Е.А. Диагностическая тактика на основе системы ТИРАДС. / Александров Ю.К., Сенча А.Н., Сергеева Е.Д., Яновская Е.А. // Материалы XXV Российского симпозиума с международным участием, 1-3 октября 2015, Самара. - С. 30-35.-6/1,5с.

6. Яновская Е.А. Инновационные технологии в диагностике рака щитовидной железы. / Сенча А.Н., Сергеева Е.Д., Александров Ю.К., Яновская Е.А. // Материалы XXV Российского симпозиума с международным участием, 1-3 октября 2015, Самара. - С. 216-220.-5/1,25с.

7. Яновская Е.А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы ТИРАДС. / Александров Ю.К., Шулутко А.М., Сенча А.Н., Семиков В.И., Сергеева Е.Д., Яновская Е.А. // Московский хирургический журнал(импакт-фактор 0,175). – 2015. – №3 (43). – С. 24-26.-3/0,5с.

8. Яновская Е.А. Соноэластография субсантиметровых узлов щитовидной железы. / Александров Ю.К., Яновская М.Е., Яновская Е.А. // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. 2-5 марта 2016. – М.: УП ПРИНТ. - 2016. - С. 307.

9. Яновская Е.А. Обоснование дополнения к системе TIRADS. / Александров Ю.К., Яновская М.Е., Яновская Е.А. // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, 2-5 марта 2016. – М.: УП ПРИНТ. – 2016. - С. 291.

10. Yanovskaya E. The impact of the TIRAD system on medical tactics in patients with thyroid nodules. / Ametov A., Aleksandrov Y., Yanovskaya E. // 18 European Congress of Endocrinology. 2016/ May 28-31 /Munich/ Germany/ Endocrine Abstracts/ Volume 18/ISSN 1470-3947. DOI: 10.1530/endoabs.41.EP982.-1/0,3с.

11. Yanovskaya E. The complexity of the application TIRADS. / Aleksandrov Y., Beliakov I., Sergeeva E., Sokolova E., Yanovskaya E. // European Journal of Ultrasound.- 28th Euroson Congress of the EFSUMB. 2016/October 26-29/Leipzig/ Germany/ Endocrine Abstracts/ Volume 37/S.3. DOI: 10.1055/s-0036-1587717.-1/0,2с.

12. Яновская Е.А. Оптимизация диагностической тактики у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы на основании систем TIRADS и TBSRTC. /Яновская Е.А. // Тезисы конференции молодых ученых ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии» (6 апреля 2016 г.). «Эндокринология: новости, мнения, обучение» (импакт-фактор 0,257). – № 2 (15). – 2016. – С. 91-92.-2/2с.

13. Яновская Е.А. Реабилитационные риски при патологии щитовидной железы. / Яновская Е.А., Яновская М.Е., Александров Ю.К. // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”», 1-4 марта 2017. – М.: ООО «УП Принт»; - 2017. – С. 393.

14. Яновская Е.А. Комплексная оценка при узловой патологии щитовидной железы. / Беляков И.Е., Александров Ю.К., Яновская Е.А., Яновская М.Е. // Здоровье и образование (импакт-фактор 0,285) – 2017, Т. 19. – № 8. – С. 13-17.-5/1,25с.

15. Яновская Е.А. Критика диагностических систем TIRADS и TBSRTC. / Яновская Е.А., Яновская М.Е., Александров Ю.К. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – №3. – С. 281-285.-5/1,7с.

16. Яновская Е.А. Психологические аспекты использования систем TIRADS и TBSRTC в практике врачей-эндокринологов. /Аметов А.С., Яновская Е.А., Швецова С.В., Александров Ю.К. // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2018. – Т. 10. – № 2(49).-1/0,3с. [Электронный ресурс].

Список сокращений

АИТ	аутоиммунный тиреоидит
ИЛФ	интерстициальная лазерная фотокоагуляция
ИОУЗИ	интраоперационное ультразвуковое исследование
РЩЖ	рак щитовидной железы
ТАПБ	тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЩЖ	щитовидная железа
TIRADS	Thyroid Image Reporting and Data System
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology