

ТАГИЛЬ АНТОН ОЛЕГОВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ
БИОПСИИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ У ПАЦИЕНТОВ
С ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

БОРСУКОВ Алексей Васильевич

Официальные оппоненты:

ТИМОФЕЕВА Любовь Анатолиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

СИНЮКОВА Галина Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в __. __ часов на заседании диссертационного совета 24.1.204.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета 24.1.204.04.

Доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Наличие йодного дефицита в эндемичных регионах является основной причиной развития эутиреоидного зоба. Своевременная диагностика очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) способствует назначению необходимого лечения, что влияет на качество жизни пациента и прогноз. Диагностика рака щитовидной железы (РЩЖ) остается важной социальной и медицинской проблемой. Злокачественные образования ЩЖ составляют 1 – 5% в структуре онкологической патологии ЩЖ на территории Российской Федерации [Каприн А.Д. и соавт., 2018]. Несмотря на морфологическое разнообразие в большинстве случаев РЩЖ представлен высокодифференцированными формами, к которым относится папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ), составляющий до 60 – 80% от всех злокачественных образований ЩЖ, а также фолликулярный РЩЖ (ФРЩЖ), на долю которого приходится до 10 – 20% [Абросимов А.Ю., Трошина Е.А. и соавт., 2018].

Первым этапом диагностического алгоритма при очаговой патологии ЩЖ является проведение клинического обследования пациента и пальпация ЩЖ, а также регионарных лимфатических узлов. Пальпация ЩЖ является неточным методом диагностики, она дает косвенное представление о размерах образования ЩЖ, и не предоставляет информации о предположительной морфологической структуре. Однако по совокупности имеющихся данных первого этапа определяются показания для проведения УЗИ ЩЖ [Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и соавт., 2020].

Применение УЗИ ЩЖ способствует выявлению очагов даже малых размеров, что делает данный метод одним из самых точных. При наличии таких преимуществ как отсутствие лучевой нагрузки и наличия высокой чувствительности, УЗИ стало широко распространённым методом диагностики образований ЩЖ, в том числе раннего выявления РЩЖ [Паршин В.С., 2014; Сенча А.Н., 2018; Тимофеева Л.А. и соавт., 2022]. Однако УЗИ обладает низкой специфичностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. В связи с чем в 2009 году E.Horvath разрабатывается система для стратификации риска злокачественности новообразований ЩЖ TI – RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems), которая определяет тактику ведения пациентов с помощью выявления подозрительных ультразвуковых признаков [Паршин В.С., 2016; Борсуков А.В., 2019; Tessler F.N., 2017; Lee J.Y., 2020]. Одним из важных критериев TI – RADS является определение показаний к выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) образований ЩЖ [Александров Ю.К., 2015; Russ D.S., 2018]. ТАБ образований ЩЖ остается основным методом дифференциальной диагностики,

который включен как в зарубежные, так и в отечественные клинические рекомендации [Паршин В.С., 2009; Дедов И.И., 2016; Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и соавт., 2020; Russ D.S., 2018].

Однако сохраняется проблема получения ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов, что требует разработки новых методов применения ТАБ. Одним из возможных решений является использование большого отрицательного давления для выполнения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v – ТАБ), что требует проведения углубленного исследования возможности использования и эффективности данного метода в практической медицинской деятельности.

Степень разработки темы диссертации

Несмотря на развитие методов инструментальной диагностики ЩЖ, ТАБ остается основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов [Бельцевич Д.Г., 2020; Ванушко В.Э., 2020; Тимофеева Л.А., 2022]. При цитологическом исследовании изучаются отдельные полученные клетки и их скопления, а не тиреоидная ткань в целом или коллоид. Отсутствие характеристики клеток ЩЖ делает цитологическое заключение неинформативным и требует повторения ТАБ или выбора способа лечения пациента без данных цитологического исследования [Паршин В.С., 2016, Абросимов А.Ю., 2017]. Кроме того, остается возможность получения ЛО результатов ТАБ, которые, по данным многих исследований, находятся в диапазоне 7,5 – 39 % [Machala E, 2018]. Данная информативность цитологического исследования зависит от многих факторов, основными из которых являются предположительная структура образования ЩЖ и его размеры, определяемые при мультипараметрическом УЗИ, а также опыт врача, выполняющего миниинвазивное диагностическое исследование [Щеголев А.А., 2021; Борсуков А.В., 2022].

К зонам интереса для проведения ТАБ относятся преимущественно солидные, гипоехогенные очаги ЩЖ с неровными нечеткими контурами и наличием включений в структуре (микрокальцинаты). Кроме того, применение методов эластографии, таких как компрессионная эластография (SE) и двумерная эластография сдвиговых волн (2D – SWE) расширяют зоны интереса для ТАБ. Считается, что критерий «эластографическая неоднородность» и «жесткий очаг» по данным SE являются показанием к проведению ТАБ в обязательном порядке [Паршин В.С., 2014; Борсуков А.В., 2022; Cosgrove D., Barr R., 2017; Chen Y., 2019].

Исходя из особенностей структуры очагов ЩЖ, при выполнении ТАБ вакуумной мощности шприца бывает недостаточно для забора необходимого количества цитологического материала, что приводит неинформативному цитологическому заключению или атипии неопределенного значения. В медицинской практике для выполнения ТАБ наиболее часто используются шприцы типа LUER объемом 10 и 20 мл. В зависимости от образования ЩЖ и анатомического размера кисти врача, выполняющего манипуляцию, шприц объемом 20 мл не всегда удобен за счет своего размера [Борсуков А.В., 2022].

Применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v – ТАБ) позволяет регулировать уровень вакуума в шприце, в диапазоне от -0,3 bar до – 8,0 bar, что позволяет врачу подобрать необходимый уровень давления для получения цитологического материала [Борсуков А.В., 2021]. Данное направление актуально в связи с разработкой устройства для выполнения v – ТАБ, которое совместно с данными мультипараметрического УЗИ ЩЖ позволяет индивидуализировать уровень разряжения в зависимости от экосемиотики образования ЩЖ. Это важно для своевременной постановки диагноза, выбора своевременных лечебных мероприятий и определения дальнейшего прогноза для пациента. В этой области недостаточно научных работ и клинического материала, что делает тему актуальной в настоящее время.

Цель исследования

Определить возможности использования вакуумной аспирационной тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы в многопрофильном стационаре.

Задачи исследования

1. Обоснование выполнения ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в многопрофильном стационаре с учетом данных комплексного лабораторно – инструментального обследования (лабораторных показателей, мультипараметрического УЗИ).
2. Разработка способа вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем.
3. Оценка информативности рутинной ТАБ и v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы.

4. Оценка корреляции показателей данных эластографии с уровнем создаваемого отрицательного давления при выполнении v - ТАБ и получением цитологического материала.

5. Создание алгоритма инструментального диагностического комплекса с включением проведения v – ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в терапевтических, хирургических и онкологических профильных учреждениях.

Научная новизна исследования

Впервые разработано устройство для выполнения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (патент RU2757525C1), и предложен метод по увеличению получаемого объема цитологического материала при выполнении v – ТАБ (патент RU2770783C1).

Впервые разработан алгоритм с выбором уровня отрицательного давления при выполнении v – ТАБ в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ при очаговой патологии щитовидной железы.

Проведено сравнение информативности рутинной ТАБ с v – ТАБ у пациентов, ранее выполнявших биопсию, по категориям Bethesda 1 и 3. Доказано уменьшение количества неинформативных и неопределенных цитологических заключений при выполнении v - ТАБ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение v – ТАБ может стать ценным методом ранней верификации злокачественных образований ЩЖ. Применение v – ТАБ в совокупности с клиничко – инструментальными методами диагностики способствует ранней постановке диагноза и выбору своевременной лечебной тактики, что влияет на дальнейший прогноз для пациента.

Методология и методы исследования

Выполнение диссертационного исследования проводилось в несколько этапов. На первом этапе изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература, посвященная теме диссертационной работы. Всего был проанализирован 241 источник, из них 145 – зарубежных, 96 – отечественных.

Далее проводилось обследование 331 пациента с очаговой патологией ЩЖ по стандартному алгоритму в период с 2021 по 2023 год (физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы, включая проведение ТАБ и v - ТАБ). Также проводилась оценка качественных и количественных параметров мультипараметрического

УЗИ (В – режим, цветное доплеровское картирование (ЦДК), энергетическая доплерография (ЭД), методы эластографии (SE и 2D – SWE)) очагов ЩЖ.

Были сформированы контрольная группа– 134 человека, которым проводилась рутинная ТАБ, и основная группа – 197 человек, которым проводилась v-ТАБ с выбором отрицательного давления в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ.

Завершающим этапом научной диссертационной работы было проведение статистического анализа полученных результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Модифицированный метод ТАБ с использованием отрицательного давления способствует большему забору клеточного материала, что ведет к повышению информативности цитологического исследования.
2. Использование мультипараметрического УЗИ позволяет персонализировано подобрать уровень отрицательного давления для проведения v - ТАБ, что повышает и улучшает диагностическую информативность методики ТАБ.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно – исследовательской программой проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по проблеме современных методов диагностики патологии щитовидной железы. Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол №9 от 15.11.2021). Работа была одобрена межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, а также проведена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, этическими принципами проведения научных исследований с участием человека (с учетом поправок от 2013 г.) и «Правилами клинической практики РФ», утвержденных Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» (медицинские науки).

Личный вклад диссертанта

Диссертантом лично был проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, выполнено в полном объеме планирование

диссертационной работы. Самостоятельно проведены клинические исследования, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ, проведение ТАБ и v – ТАБ у 331 пациента (основная группа и контрольная группа). Автором лично выполнен анализ, интерпретация, статистическая обработка и изложение результатов, формирование выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством пациентов, которым был проведен комплекс современных методов исследования, в частности, ТАБ и v - ТАБ под ультразвуковым контролем – 197 человек. По итогам исследовательской работы был проведен статистический анализ полученных данных методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев. Количественные показатели при распределении признаков, отличающихся от нормального, в тексте и таблицах были представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей, в виде диаграмм размаха (boxplot). Качественные показатели были представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка диагностической и прогностической точности качественных и количественных параметров проводилась с использованием ROC – анализа.

Апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Государственной экзаменационной комиссии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 19.12.2023) и на научной конференции отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол №1/24 от 18.01.2024).

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения диссертационной работы, ее результаты были доложены и обсуждены на XXX Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (Ярославль, 2020), IV межрегиональной научно-практической онлайн конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2020. Конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2020), V Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии» (Беларусь, Гродно,

2021), V межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2021: конкурсе молодых ученых» (Смоленск, 2021), II Научно-практической Online - конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – Зима 2021» (Смоленск, 2021), IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2021), IV Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2021), XII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт – Петербург, 2022), X всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2022), VI Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2023), XIII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт – Петербург, 2023), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, 2023), VII Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2024)

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования апробированы и внедрены в работу отделения диагностических и малоинвазивных технологий, а также отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «Клинической больницы №1» г. Смоленска.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 13 научных работ (полнотекстовых статей – 6, тезисов – 7), из которых 5 статей в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации, 2 патента на изобретение RU 2757525 Бюл. № 29 от 18.10.2021 – «Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым визуальным контролем», RU 2770783 Бюл. №12 от 21.04.2022 – «Способ увеличения количества тканевого и цитологического материала при вакуумной аспирационной биопсии». Издана глава в практическом руководстве для последипломной профессиональной переподготовки врачей «Эластография сдвиговых волн. Анализ клинических примеров» (2-е издание с дополнениями. – СИМК - 2022 г. – 468 с. – ISBN 987-5-91894-102-7).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 149 стандартных страницах компьютерного набора; состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов, собственных полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа содержит 64 рисунка и 21 таблицу. Список литературы представлен 241 источником, из которых 96 отечественных и 145 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 2021 по 2023 года на клинической базе отделения диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска и проблемной научно исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России выполнено обследование 331 пациента с очаговой патологией ЩЖ. В соответствии с поставленными задачами были сформированы следующие контрольная и основная группы пациентов (таблица 1).

Таблица 1

Распределение пациентов контрольной и основной групп по полу и возрасту

Категории		Группа пациентов		
		Женский пол	Мужской пол	Возраст
		Абс. (%)	Абс. (%)	Me (Q1 – Q3)
Контрольная группа: пациенты, которым выполнялась ТАБ (n=134)		121 (90,3)	13 (9,7)	53 (42 – 64)
Основная группа: пациенты, которым выполнялась v - ТАБ (n=197)	Подгруппа 1: впервые выявленные очаги ЩЖ (n=142)	131 (92,3)	11 (7,7)	59 (50 – 68)
	Подгруппа 2: рекомендовано выполнение биопсии в ходе динамического наблюдения (n=55)	46 (83,6)	9 (16,4)	58 (44 – 66)
	Итого	178 (90,4)	19 (9,6)	59 (48 – 69)
Всего (n = 331)		299 (90,3)	32 (9,7)	56 (45 – 66)

Все пациенты проходили обследование по единому диагностическому алгоритму согласно Клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению узлового зоба у взрослых 2016 года.

Пациентам обеих клинических групп проводилось комплексное обследование, которое включало в себя: пальпацию ЩЖ и лимфатических узлов шеи, лабораторное исследование, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ, выполнение цитологической верификации образования ЩЖ.

Пациентам обеих групп проводилось динамическое наблюдение, в виде контрольного УЗИ ЩЖ, в периоды: сразу после биопсии, через 1 час, через 3 дня, 3 месяца. Исключение составляли пациенты, которые, по данным цитологического заключения Bethesda 4,5, направлялись в хирургическое отделение для проведения оперативного лечения.

Лучевая диагностика очаговой патологии щитовидной железы

Пациентам контрольной и основной групп, 12 (8,9%) и 20 (10,2%) соответственно, при подозрении загрудинного расположения очагов, входящих в зону интереса для проведения биопсии, выполнялось МСКТ шеи для определения анатомического расположения очагов и подтверждения загрудинного расположения зоба.

В ходе исследования 70 (52,2%) пациентам контрольной группы и 109 (55,3%) пациентам основной группы проводилась сцинтиграфия ЩЖ с использованием ^{99m}Tc-пертехнетата. «Горячие» очаги выявлены у 13 (9,7%) контрольной и 22 (9,6%) основной групп, изофункциональные очаги у 1 (0,7%) и 8 (4,1%), «Холодные» очаги у 56 (41,8%) и 79 (40,1%) пациентов соответственно.

Методики мультипараметрического ультразвукового исследования щитовидной железы

В ходе исследования всем пациентам проводилось мультипараметрическое УЗИ ЩЖ. Интерпретация полученных данных осуществлялась по классификации EU – TIRADS 2017.

Анализ васкуляризации ЩЖ и образований ЩЖ осуществлялся с помощью ЦДК и ЭД. Васкуляризация образований разделялась на 4 типа: 1 тип – аваскулярные очаги; 2 тип – очаги с наличием перинодулярного кровотока; 3 тип – очаги со смешанным кровотоком; 4 тип – очаги с интранодулярным кровотоком. В ходе исследования

указанная классификация была расширена и дополнена, с целью точного выбора зоны биопсии. Данная классификация представлена на рисунке 1.

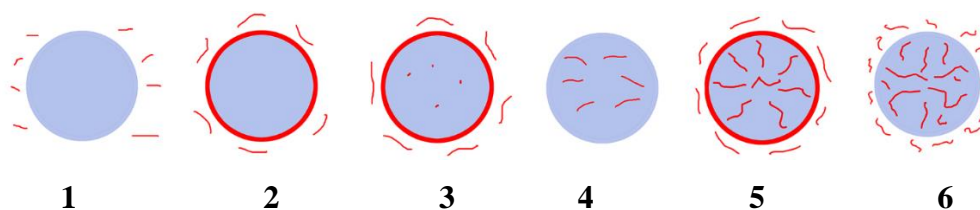


Рисунок 1. Дополненные типы васкуляризации очагов ЩЖ: 1 – кровоток в очаге отсутствует, периферический без особенностей, 2 – перинодулярный кровоток без деформации сосудов, 3 – перинодулярный с единичными интранодулярными сосудами, 4 – интранодулярный кровоток или смешанный кровоток без деформации сосудов, 5 – пери- и интранодулярный кровоток без деформации сосудов, 6 – пери- и интранодулярный кровоток с деформацией сосудов.

Также в исследовании использовались два метода эластографии: SE и 2D – SWE. Проведение мультипараметрического УЗИ образования ЩЖ, представлено на рисунке 2.

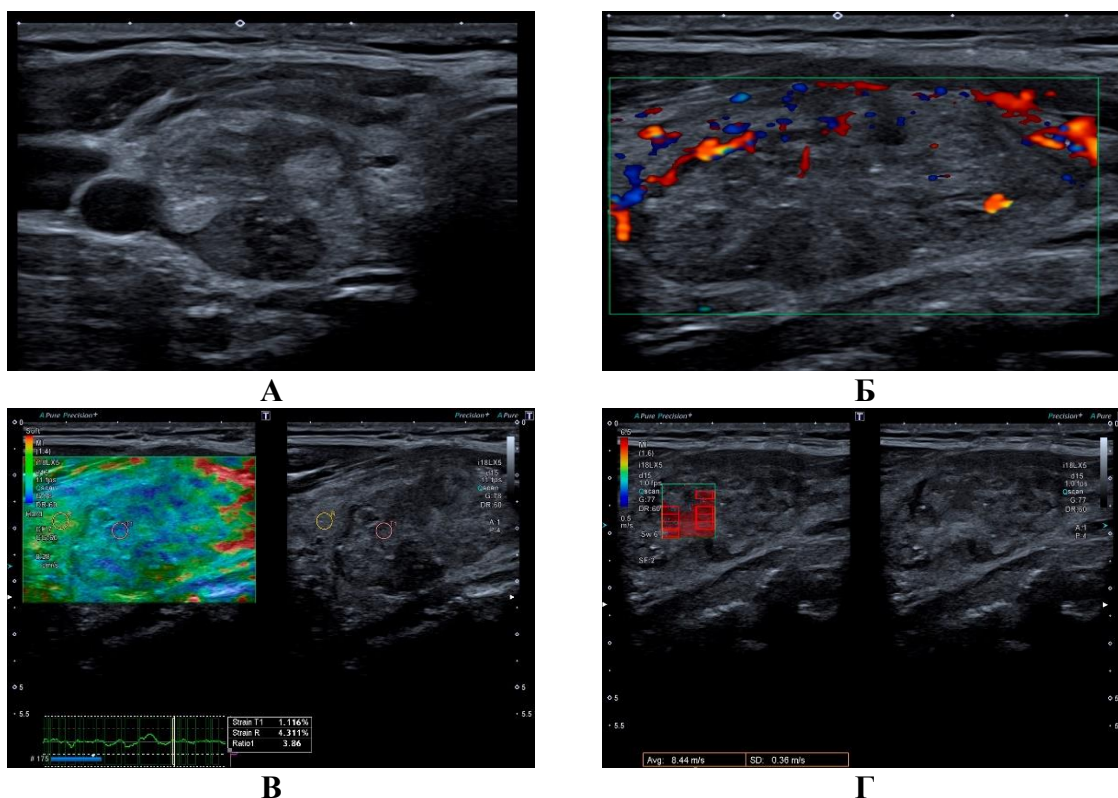


Рисунок 2. Проведение мультипараметрического УЗИ ЩЖ: А – В-режим, Б – цветное доплеровское картирование, В – компрессионная эластография с определением коэффициента Strain Ratio, Г – двумерная эластография сдвиговых волн.

Исследование проводилось в стандартной позиции пациента, аналогично обычному ультразвуковому исследованию ЩЖ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия и вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем

Пациентам контрольной группы проводилась ТАБ очагов ЩЖ под ультразвуковым контролем. Манипуляция выполнялась по методу «Free hand» с использованием шприца типа LUER объемом 10 мл с иглой 21G.

Всем пациентам основной группы выполнялась v – ТАБ очагов ЩЖ под ультразвуковым контролем иглой 21G. С этой целью на базе проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России был разработан модифицированный оригинальный экспериментальный образец для v –ТАБ (патент № 2757525 С1). С последующей модификацией способа v – ТАБ (патент № 2770783 С1), обусловленное особенностью использования высокого отрицательного давления (более – 0,5 bar). Схема проведения v – ТАБ образований ЩЖ представлен на рисунке 3.

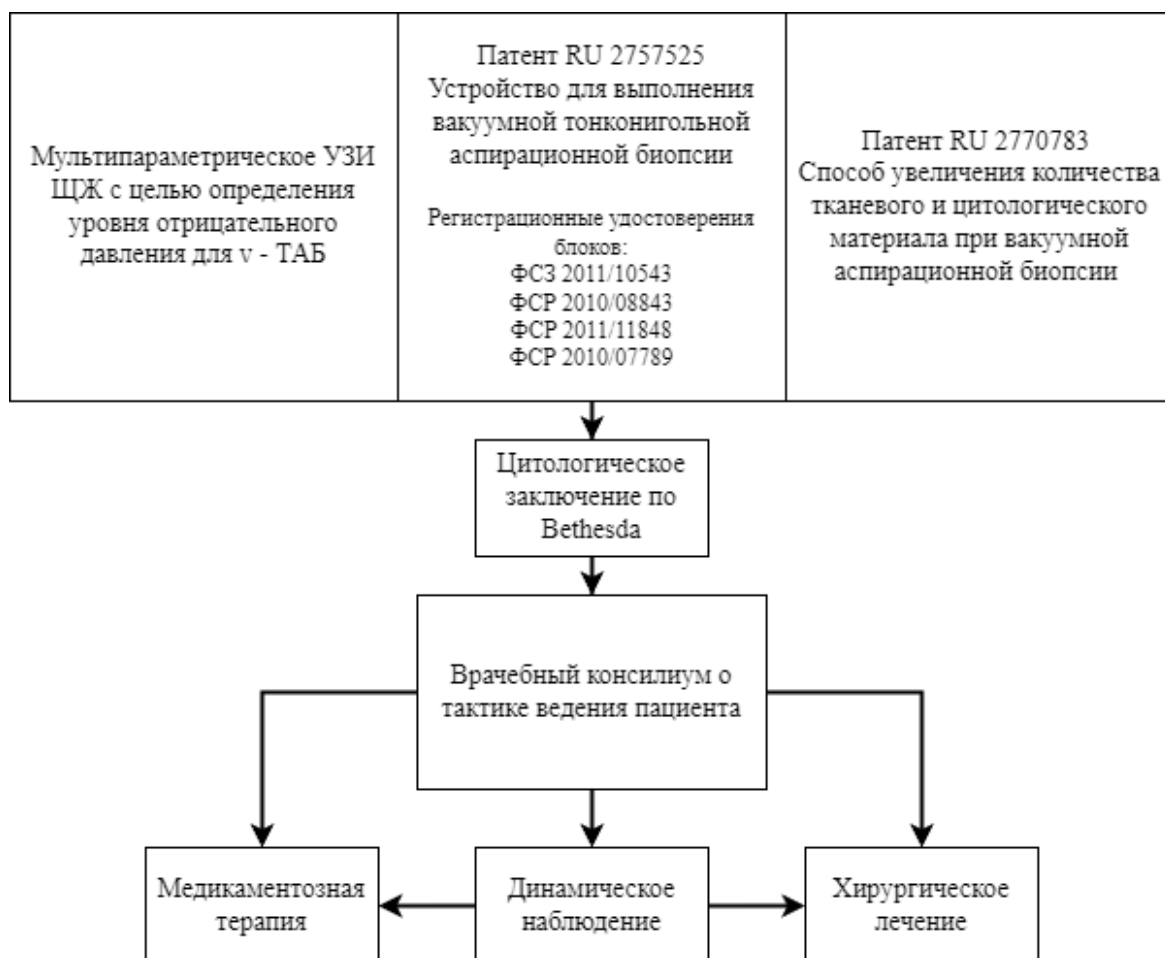


Рисунок 3. Схема проведения v – ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ

Выбранный уровень отрицательного давления для проведения биопсии находился в диапазоне от -0,3 до - 0,8 bar. Уровень давления зависел от данных предварительного мультипараметрического УЗИ. После проведения v – ТАБ весь цитологический материал наносился на обезжиренные предметные стекла с последующим высушиванием материала на воздухе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты обеих клинических групп проходили единое клиническое обследование. По гендерному распределению преобладал женский пол – 299 (90,3%). Среди пациентов обеих групп у 53 (16,1%) пациентов был выявлен отягощенный анамнез (РЩЖ в анамнезе, доброкачественные образования и диффузные изменения ЩЖ у родственников).

В ходе данного исследования было выполнено определение уровня гормонов ЩЖ. При исследовании уровня ТТГ не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,183$), преимущественное количество пациентов контрольной – 131 (97,8%) и основной – 184 (93,4%) групп имели нормальный уровень ТТГ. При оценке уровня Т3 св. и Т4 св. не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,063$).

Также проводилось определение уровня АТ – ТПО, атТТТр для исключения диффузной патологии ЩЖ, при исследовании которых не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,604$), что указывает на отсутствие выраженных статистических колебаний и нормальные пороги показателей преобладали среди пациентов контрольной и основной групп. У 10 (90,9%) пациентов контрольной и 2 (6,5%) пациентов основной групп, которые ранее проходили хирургическое лечение ЩЖ, выявлено повышение уровня ТГ.

Анализ уровня кальцитонина был повышен у 2 (1,0%) пациентов основной группы, при этом у 1 (0,5%) пациента отмечалось повышение уровня, стимулированного кальцитонина.

При проведении мультипараметрического УЗИ оценивался размер очага ЩЖ. Медиана размера очага среди пациентов составила 15,2 (13,9 – 19,1) мм, очаги размером менее 10 мм подвергались биопсии, при наличии клинических показаний. При определении размеров пунктируемых очагов, также был проведен анализ размера пунктируемого очага в зависимости от категории EU – TIRADS, в ходе которого были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS 4 составил 15,2 (13,9 – 15,1) мм, при этом размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS 5, составил 10,1 (8,8 – 12,1) мм.

Полученные данные указывают на уменьшение размеров злокачественных образований в диагностическом алгоритме поиска РЦЖ.

Во время исследования определялись преимущественно множественные очаги ЩЖ как в контрольной – 106 (79,1%), так и основной 107 (54,3%), на долю единичных очагов приходилось 28 (20,9%) контрольной и 90 (45,7%) основной групп. Все пунктируемые очаги имели преимущественно гипозоногенную структуру, контрольная группа – 132 (98,5%), основная группа – 192 (97,4%), солидную структуру 125 (93,3%) и 176 (89,3%) соответственно. Микрокальцинаты выявлены у 1 (0,7%) пациента из контрольной группы и 10 (5,1%) пациентов основной группы. Определение выраженности васкуляризации образований ЩЖ определялись с помощью ЦДК, ЭД. Все изменения подразделялись на 6 типов (таблица 2). Поскольку к 1 типу относятся аваскулярные образования ЩЖ, которые чаще представлены коллоидными узлами, не имеющими показаний к проведению биопсии, это послужило поводом для исключения их из статистической выборки.

Таблица 2

Распределение васкуляризации очагов щитовидной железы

Категории	Группа пациентов	
	Контрольная группа	Основная группа
2 тип	15 (11,2)	24 (12,2)
3 тип	42 (31,1)	77 (39,1)
4 тип	50 (37,3)	60 (30,5)
5 тип	24 (17,9)	29 (14,7)
6 тип	2 (1,5)	7 (3,5)

По данным, приведенным в таблице, наиболее часто определялись 3 и 4 типы кровоснабжения очагов как в контрольной группе – 42 (31,1%) и 50 (37,3%) соответственно, так и основной группе – 77 (39,1%) и 60 (30,5%) соответственно. Для злокачественных образований был характерен 6 тип кровотока, особенно для ПРЦЖ – 5 (71,4 %) и МРЦЖ – 2 (28,6%). В доброкачественных образованиях и образованиях без последующего оперативного лечения, 6 типа васкуляризации не выявлено. Однако, как для доброкачественных, так и для злокачественных очаговых изменений ЩЖ характерно наличие интранодулярного кровотока, фолликулярная аденома – 2 (3,8%), В – клеточная аденома – 7 (13,2%), ФРЦЖ – 1 (1,9%), ПРЦЖ – 4 (7,5%), что указывает о необходимости дополнительных диагностических методик.

При проведении SE у пациентов контрольной и основных групп наиболее распространенным были 2 тип – 77 (57,4%), 84 (42,6%), и 3 типы – 49 (36,6%), 92 (46,7%) жесткости по Уено, соответственно.

В ходе исследования осуществлялась полуколичественная оценка, с помощью определения коэффициента Strain Ratio (SR), и количественная оценка, с проведением 2D – SWE, жесткости образований ЩЖ. Полученные показатели анализировались с выставленной категорией EU – TIRADS. Медиана коэффициента SR при EU – TIRADS 4 составила 2,5, а при EU – TIRADS 5 – 3,6, что указывает на повышение жесткости образований ЩЖ при повышении риска злокачественности по TI – RADS. Показатели жесткости, при выполнении 2D – SWE, злокачественных образований ЩЖ, также превышали показатели при доброкачественных образованиях. ПРЩЖ – 49,1 (47,9 – 57,1) кПа, МРЩЖ – 55,7 (52,0 – 59,4) кПа. Нами был проведен сравнительный анализ жесткости образований ЩЖ по данным коэффициента SR и 2D – SWE в зависимости от категории EU – TIRADS. С помощью ROC-анализа были получены кривые и выполнено определение анализа чувствительности и специфичности (рисунок 4).

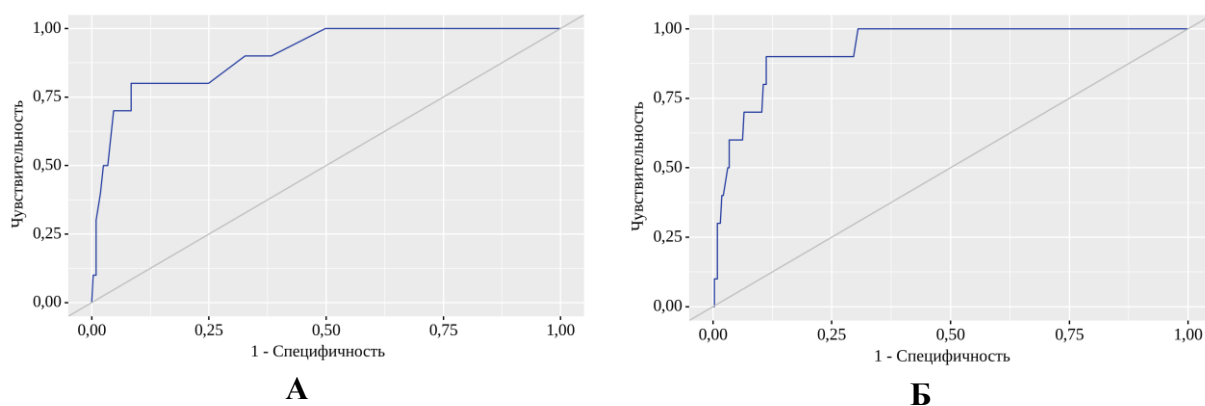


Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности EU – TIRADS: А - от пороговых значений коэффициента Strain Ratio, Б - от пороговых значений 2D – SWE.

Площадь под ROC-кривой для SR составила $0,905 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,779 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность SR составили 80,0% и 91,6%, соответственно. Площадь под ROC-кривой для 2D – SWE составила $0,932 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,823 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность 2D – SWE составили 90,0% и 88,8%, соответственно.

Все данные мультипараметрического УЗИ ЩЖ учитывались для выбора зоны биопсии при выполнении ТАБ, а также выбора уровня отрицательного давления для v – ТАБ. У пациентов основной группы, по данным мультипараметрического УЗИ ЩЖ, создавалась балловая система. Суммация баллов определяла уровень отрицательного давления. В ходе исследования выполнено v – ТАБ с давлением -0,3 bar (54 (27,4%)), -0,5 bar (126 (64,0%)), -0,8 bar (17 (8,6%)).

Интерпретация данных осуществлялась согласно классификации цитологических заключений Bethesda 2017, что представлено в таблице 3.

Таблица 3

Анализ заключений по Bethesda в зависимости от ТАБ

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				P
		Шприц 10 мл	-0,3 bar	-0,5 bar	-0,8 bar	
Группа Bethesda	Bethesda 1	18 (13,4)	9 (16,7)	4 (3,2)	0 (0,0)	$< 0,001^*$ $P_{\text{Шприц 10 мл}} - -0,8 \text{ bar} < 0,001$ $P_{-0,5 \text{ bar} - -0,8 \text{ bar}} < 0,001$
	Bethesda 2	100 (74,6)	45 (83,3)	112 (88,9)	4 (23,5)	
	Bethesda 3	7 (5,2)	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	
	Bethesda 4	8 (6,0)	0 (0,0)	6 (4,8)	1 (5,9)	
	Bethesda 5	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (70,6)	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при сопоставлении группы Bethesda в зависимости от ТАБ были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Наибольшее количество заключений Bethesda 1, 3 получилось при выполнении ТАБ шприцом 10 мл – 18 (13,4%), 7 (5,2%) соответственно. Наибольшее количество информативных доброкачественных изменений очагов ЩЖ (Bethesda 2) выявлено при давлении -0,5 bar – 112 (88,9%). Наибольшее количество информативного цитологического материала с высоким риском злокачественности (Bethesda 5) выявлено при давлении -0,8 bar – 12 (70,6%).

Далее в ходе исследования был выполнен анализ информативности результата в зависимости от типа биопсии с распределением категорий Bethesda 1, 3 как неинформативный результат, а Bethesda 2, 4, 5 – информативный результат. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Анализ информативности цитологических заключений по Bethesda в зависимости от типа биопсии

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				P
		Шприц 10 мл	-0.3 bar	-0.5 bar	-0.8 bar	
Группа Bethesda	Неинформативный результат	25 (18,7)	9 (16,7)	8 (6,3)	0 (0,0)	$0,007^*$ $P_{\text{Шприц 10 мл} - -0,5 \text{ bar}} = 0,017$
	Информативный результат	109 (81,3)	45 (83,3)	118 (93,7)	17 (100,0)	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Были получены статистически значимые различия ($p = 0,007$). Максимальное значение неинформативного результата определялся при выполнении биопсии шприцом 10

мл – 25 (18,7%), минимальное при выполнении биопсии с уровнем разряжения -0,8 bar – 0 (0).

В ходе исследования была выполнена оценка зависимости вероятности информативного результата рутинной ТАБ и v - ТАБ с помощью ROC-анализа, были получены кривые и выполнены определения анализов чувствительности и специфичности (рисунок 5).

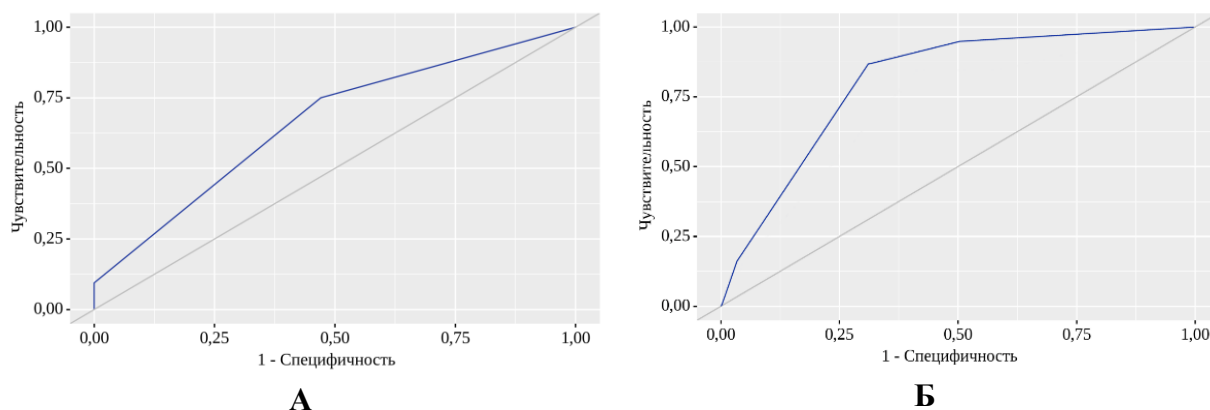


Рисунок 5. ROC-кривая в зависимости от пороговых значений:

А – ТАБ, Б – v - ТАБ

Площадь под ROC-кривой ТАБ составила $0,662 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,540 – 0,783. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,009$). Чувствительность и специфичность составили 75,0% и 52,9%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 94,4, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 16,7.

Площадь под ROC-кривой v - ТАБ составила $0,914 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,875. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Чувствительность и специфичность модели составили 95,6% и 92,5%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 98,9, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 5,7.

За пациентами обеих клинических групп осуществлялось динамическое наблюдение в виде контрольного УЗИ ЩЖ в периоды: сразу после биопсии, через 1 час, через 3 дня и через 3 месяца. У большинства пациентов обеих клинических групп осложнений от манипуляций выявлено не было. Все осложнения представлены в таблице 5.

Анализ наличия осложнений сразу после ТАБ и v - ТАБ

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				p
		Шприц 10 мл	-0.3 bar	-0.5 bar	-0.8 bar	
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Наличие осложнений	Отсутствуют	123 (91,8)	54 (100,0)	110 (87,3)	12 (70,6)	0,039*
	Болевой синдром	10 (7,5)	0 (0,0)	14 (11,1)	5 (29,4)	
	Интрапаренхиматозная гематома	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	
	Подкожная гематома	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Были получены статистически значимые различия. Сразу после выполнения манипуляции определялось увеличение частоты болевого синдрома при увеличении отрицательного давления у пациентов основной группы (-0,5 bar – 14 (11,1%), -0,8 bar – 5 (29,4%)) по сравнению с пациентами контрольной группы (10 (7,5%)).

Однако через 1 час после процедуры не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,288$) (рисунок 6).

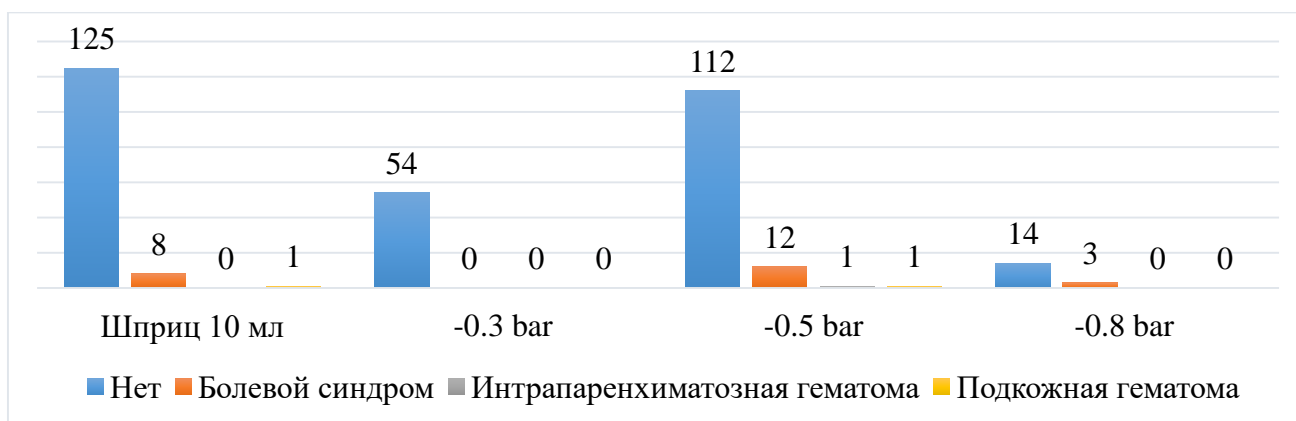


Рисунок 6. Анализ наличия осложнений ЩЖ через 1 час в зависимости от ТАБ.

Полученные данные подтверждаются через 3 дня ($p = 0,465$) и 3 месяца ($p = 0,902$), что свидетельствует об отсутствии выраженной статистической разницы осложнений между ТАБ и v - ТАБ.

Выполнение ТАБ имеет ряд существенных недостатков, заключающиеся в первую очередь в техническом выполнении. Несмотря на простоту самой процедуры, постоянные аспирационные движения способствуют смещению иглы из зоны интереса, повышению травматизации тканей, что способствует получению большого количества элементов крови. При выполнении ТАБ одним специалистом для лучшей аспирации необходимо

освобождать вторую руку от датчика для выполнения полноценной аспирации, что приводит к отсутствию постоянного визуального контроля над проведением биопсии. Все данные изменения отсутствуют при проведении v – ТАБ. Таким образом, нами был усовершенствован алгоритм диагностики образований ЩЖ за счёт уменьшения недостатков ТАБ, что способствует повышению информативности и снижению ложноположительных и ложноотрицательных результатов (рисунок 7).

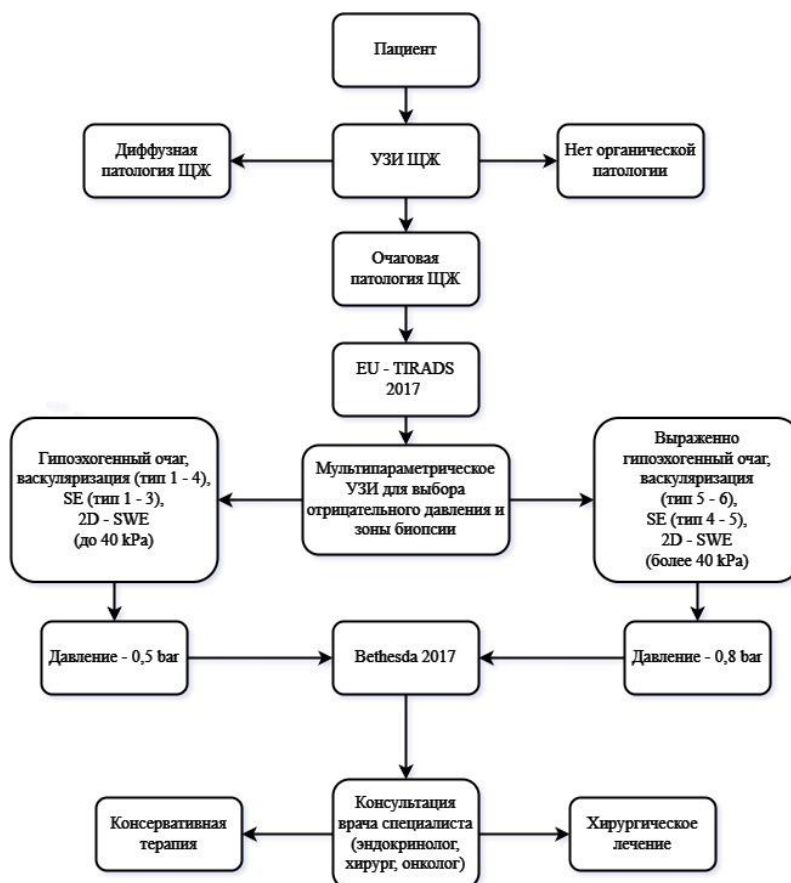


Рисунок 7. Алгоритм диагностики пациентов с очаговой патологией ЩЖ

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования выявлена высокая корреляционная связь ($r = 0,821$) между данными комплексного лабораторно - инструментального обследования (данные лабораторных показателей, мультипараметрическое УЗИ) у пациентов с очаговой патологией ЩЖ, что позволяет обосновать необходимость выполнения ТАБ.
2. Разработан способ для проведения v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией ЩЖ, основанный на использовании высокого отрицательного давления в диапазоне от -0,3 до -0,8 bar, что превышает уровень давления шприца типа LUER объемом 10 мл в 2,8 раза и увеличивает объем получаемого цитологического материала.

3. Определена информативность рутинной ТАБ и v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией. Чувствительность и специфичность ТАБ составила 75,0% и 52,9%, соответственно, PPV – 94,4, NPV – 16,7. Площадь под ROC-кривой составила $0,662 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,540 – 0,783. Чувствительность и специфичность v – ТАБ составила 95,6% и 92,5%, соответственно, PPV – 98,9, NPV – 5,7. Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,875.
4. Доказана высокая корреляционная связь данных эластографии с уровнем создаваемого отрицательного при выполнении v –ТАБ и получением цитологического материала ($r = 0,834$). Показано уменьшение количества неинформативных цитологических заключений при использовании v – ТАБ с давлением -0,5 и -0,8 bar на 12,4% и 18,7% соответственно, что подтверждает ценность метода.
5. Создан алгоритм инструментального диагностического комплекса с включением v – ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в терапевтических, хирургических и онкологических профильных учреждениях согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении очага ЩЖ во время УЗИ производится оценка его эхоструктуры с постановкой категории EU – TIRADS. При EU – TIRADS 2 и 3 категории проводится ультразвуковое динамическое наблюдение с последующей консультацией профильного специалиста, согласно клиническим рекомендациям. При определении EU – TIRADS 4, 5 категории и при необходимости проведения ТАБ пациенту выполняется мультипараметрическое УЗИ ЩЖ с целью выбора зоны биопсии и определения уровня отрицательного давления для v – ТАБ.
2. При УЗИ оценивается васкуляризация очага с указанием типа васкуляризации. Наибольший интерес представляют очаги со смешанным кровотоком и деформацией сосудов в их структуре. При проведении SE и 2D – SWE определяются участки повышенной жесткости с использованием качественной, полуколичественной и количественной оценки.
3. При выявлении очага с гипэхогенной структурой, 1 – 4 типом кровотока, 1 – 3 типом по Ueno по данным SE, жесткостью от 20 до 40 kPa по 2D – SWE оптимальный уровень давления для v – ТАБ составляет -0,5 bar.
4. При выявлении очага с выраженной гипэхогенной структурой, 5 – 6 типом кровотока, 4 – 5 типом по Ueno по данным SE, жесткостью более 40 kPa по 2D – SWE оптимальный уровень давления для v – ТАБ составляет -0,8 bar.

5. Цитологическое заключение осуществляется согласно классификации Bethesda 2017. При Bethesda 1,3 выполняется повторная v – ТАБ с давлением -0,8 bar независимо от данных УЗИ. Определение информативных заключений осуществляет направление пациента к профильному специалисту в зависимости от выставленной категории. При Bethesda 2 – эндокринолог/хирург для определения консервативной или хирургической тактики лечения, Bethesda 4,5 – онколог/хирург для определения хирургической тактики лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борсуков, А. В. Опыт использования вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы: пилотные результаты / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Эндокринная хирургия.** – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 13-18.
2. Борсуков, А. В. Особенности проведения тонкоигольной вакуумной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 36-41.
3. Борсуков, А. В. Эффективность тонкоигольной вакуумной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль, А. А. Ковалев // **Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 24–25 сентября 2020 года / отв. ред. А. С. Александрович.** – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2020. – С. 46-49.
4. Борсуков, А. В. Использование вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с многоузловым зобом / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 18-22.
5. Борсуков А. В. Новый подход к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологии щитовидной железы / А. В. Борсуков, С. Б. Крюковский, Л. Н. Маркелова, А. О. Тагиль // **Наука России: Цели и задачи : Сборник научных трудов по материалам XXVI международной научной конференции, Екатеринбург, 10 апреля 2021 года. Том Часть 2.** – Екатеринбург: Научно-издательский центр "Л-Журнал", 2021. – С. 16-20.
6. Тагиль А.О. Эффективность проведения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии узлового зоба под ультразвуковым контролем для ранней цитологической

верификации патологии щитовидной железы /А.О. Тагиль, А. В. Борсуков // V Научно-практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика» : сборник материалов V Научно-практической конференции с международным участием online «Лучевая диагностика – Смоленск 2021"Смоленск, 01 октября 2021 года / отв. ред. А. В. Борсуков. – Смоленск, 2021. – С. 53-54.

7. Тагиль А.О. Вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия при очаговой патологии щитовидной железы под ультразвуковым контролем / А.О. Тагиль /Ультразвуковая диагностика // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № S1(12). – С. 176-177.

8. Борсуков, А. В. Увеличение количества тканевого и цитологического материала при проведении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации при очаговой патологии щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Acta Medica Eurasica.** – 2022. – № 4. – С. 1-11.

9. Борсуков, А. В. Повышение информативности тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковой навигацией в хирургической эндокринологии / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.** – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 79-88.

10. Борсуков, А. В. Эффективность устройства для вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии при очаговой патологии щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // **Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.** – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 48-56.

11. Тагиль А.О. Использование модифицированного метода тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковой навигацией у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы / А.О. Тагиль, А. В. Борсуков // VI Научно-практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика» : сборник материалов V Научно-практической конференции с международным участием online «Лучевая диагностика – Смоленск 2022» Смоленск, 23 сентября 2022 года / отв. ред. А. В. Борсуков. – Смоленск, 2022. – С. 25-26.

12. Борсуков А.В. Применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем при очаговой патологии щитовидной железы / А.В. Борсуков, А.О. Тагиль /Ультразвуковая диагностика // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – № S1(13). – С. 183.

13. Борсуков А.В. Возможности вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии очаговой патологии щитовидной железы по данным мультипараметрического

ультразвукового исследования / А.В. Борсуков, А.О. Тагиль /Ультразвуковая диагностика // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № S1(14). – С. 188 - 189.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Патент № 2757525 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/02. Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым визуальным контролем : № 2020137115 : заявл. 10.11.2020 : опубл. 18.10.2021 / А. О. Тагиль, А. В. Борсуков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN SOHRZP.
2. Патент № 2770783 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/02. Способ увеличения количества тканевого и цитологического материала при вакуумной аспирационной биопсии : № 2021123965 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 21.04.2022 / А. О. Тагиль, А. В. Борсуков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN DUEOGZ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЩЖ – щитовидная железа

РЩЖ – рак щитовидной железы

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно – резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ЦДК – цветное доплеровское картирование

SE - компрессионная эластография

2D – SWE - эластография сдвиговых волн двумерная

SR – Strain Ratio

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

v – ТАБ – вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия

TI – RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System

ЛП – ложноположительный результат

ЛО – ложноотрицательный результат