

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.441–007.428–053.2/.6–073.4–8

ЛЫЩИК АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Минск – 2002

Работа выполнена в Научно–исследовательском клиническом институте радиационной медицины и эндокринологии

Научный руководитель доктор медицинских наук **Дрозд В.М.**
Научно–исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии, зав. лабораторией тироидологии

Научный консультант профессор **Райнерс К.**
Университет г.Вюрцбург (Германия), директор клиники нуклеарной медицины

Официальные оппоненты доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь **Сукало А.В.** Белорусский государственный медицинский университет, зав. кафедрой педиатрии №1

доктор медицинских наук, профессор **Данилова Л.И.** Белорусская медицинская академия последипломного образования, зав. кафедрой эндокринологии

Оппонирующая организация Гомельский государственный медицинский институт

Защита состоится 20 марта 2002г. в 14⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 в Белорусском государственном медицинском университете (220116, г.Минск, пр–т Дзержинского, 83. Тел. 272–60–87)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2002г.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, кандидат медицинских наук

Сикорский А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации.

В современных экологических условиях на протяжении всех постчернобыльских лет сохраняется общая тенденция к ухудшению здоровья детей Республики Беларусь, особенно в загрязненных районах [Капитонова Э.К., 1996, Беляева Л.М. и др., 1997]. Одной из наиболее обсуждаемых медицинских проблем среди детей и подростков на сегодняшний день является узловатая патология щитовидной железы (ЩЖ). Значительный подъем заболеваемости узловым зобом обусловлен как действием множества этиологических факторов, основными из которых являются недостаточное поступление йода в организм с пищей, облучение в результате аварии на Чернобыльской АЭС и т.д. [Астахова Л.Н., 1990, Казаков В.С., 1992] так и ранним выявлением данной патологии в результате реализации скрининговых программ.

Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заболеваемость узловым зобом доходила до 204 случаев на 100 000 детского населения, зарегистрированных в 1995г. на территории Гомельской области. С учетом определенного спада скрининговой активности к 1998г. уровень заболеваемости по РБ снизился до 21,9 на 100 000, однако в 1999г. он вновь вырос на 32,4%, составив 29,0 случаев на 100 000.

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики различных вариантов узловатой патологии щитовидной железы связана с резко возросшей заболеваемостью радиоиндуцированным раком ЩЖ, имеющим определенные клиничко-морфологические особенности. Так, например, в структуре опухолей ЩЖ, развившихся под воздействием радиоактивного йода, исключительно (98,6%) преобладают различные варианты папиллярного рака, которые характеризуются повышением агрессивности опухолевого роста, снижением биологической дифференцировки и высокой частотой инвазии анатомической капсулы (67,9%) [Фурманчук А.В., Черствой Е.Д., 1992]. Выявление опухолевого процесса в стадию Т4 влечет за собой более радикальные методы хирургического лечения, приводя к глубокой инвалидизации детей и необходимости проведения пожизненной гормональной терапии [Демидчик Е.П., 1996].

С учетом вышеизложенного, в настоящее время актуальной задачей является совершенствование методов дифференциальной диагностики узловатой патологии ЩЖ с целью раннего выявления злокачественных новообразований. Решение данной задачи позволит значительно повысить эффективность проводимого хирургического лечения, снизить количество осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнена в рамках «ГНТП по минимизации и преодолению последствий катастрофы на ЧАЭС на 1996–2000гг.» по заданию 3.2.1 “Изучение влияния радиологических последствий Чернобыльской катастрофы на здоровье людей, разработка методов и средств диагностики, лечения и профилактики заболеваний у различных категорий пострадавших” (№ Гос. регистрации 1996505).

Цель исследования. Разработать алгоритм ранней верификации рака щитовидной железы на основе оценки информативности критериев дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловой патологии щитовидной железы у детей и подростков при помощи современных методов ультразвукового исследования.

Задачи исследования.

1. Изучить информативность ультразвукового исследования с использованием режима градаций серого цвета для дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловой патологии ЩЖ у детей и подростков в зависимости от размеров узловых образований.

2. Определить возможности повышения информативности ультразвуковой дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной патологии ЩЖ у детей и подростков с использованием сканирования в режиме энергетического доплера.

3. Выявить наиболее диагностически значимые комбинации ультразвуковых критериев, полученных при проведении ультразвукового сканирования в режиме градаций серого цвета и режиме энергетического доплера.

4. Оценить возможности повышения точности измерения объема долей и узловых образований щитовидной железы методом трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений и с учетом полученных результатов разработать методические подходы для оценки прогрессивного роста объема узлового образования.

5. Разработать усовершенствованный алгоритм дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований ЩЖ на основе раннего выявления прогрессивного роста объема узлового образования методом трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений.

Объект и предмет исследования. Динамическому наблюдению в течении трех лет подверглась когорта из 136 детей и подростков с узловой патологией щитовидной железы, госпитализированных в клинику ГУ НИКИ РМиЭ. Предметом исследования явились клинические, ультразвуковые, лабораторные, цитологические и морфологические характеристики.

Гипотеза. Детальная оценка информативности ультразвуковых признаков, в том числе полученных с применением трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений и сканирования в режиме энергетического доплера, позволит усовершенствовать критерии ранней дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловой патологии щитовидной железы у детей и подростков с целью ранней верификации злокачественных новообразований.

Методология и методы проведенного исследования. Для выполнения поставленных задач и проверки рабочей гипотезы в ходе многократного повторного обследования (с интервалом 3–6 мес.) применялись следующие методы:

- клиническое обследование пациентов с пальпацией ЩЖ;
- определение содержания в сыворотке крови тиротропного гормона, тироксина и трийодтиронина, антител к тироглобулину и тиронид-пероксидазе;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы в режиме градаций серого цвета;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы в режиме энергетического доплера;
- трехмерная реконструкция ультразвуковых изображений (3D УЗИ);
- тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ) щитовидной железы под ультразвуковым контролем;
- морфологическое исследование резектатов щитовидной железы;
- методы статистического анализа.

Научная новизна и значимость полученных результатов.

Впервые показано, что для узлового зоба характерным является существенное изменение эхографических признаков с увеличением максимального диаметра узлового образования, в отличие от злокачественных новообразований, характеристики которых являются более стабильными. С учетом описанных особенностей определено существенное различие информативности критериев дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной патологии ЩЖ среди пациентов с размером узлового образования до и более 15 миллиметров.

Установлено повышение информативности УЗИ с использованием сканирования в режиме энергетического доплера в ранней диагностике рака ЩЖ у детей при выявлении III типа васкуляризации узлового образования. Отмечено значительное снижение диагностической эффективности доплерографических критериев среди пациентов с максимальным диаметром узлового образования более 15 миллиметров за счет повышения

количества гиперваскулярных узловых образований среди пациентов с узловым зобом.

Впервые выявлено повышение диагностической эффективности УЗИ до уровня 85% (среди узлов до 15 мм) при использовании комбинированных критериев, включающих ультразвуковые характеристики, полученные при проведении сканирования в режиме градаций серого цвета (выявление неоднородного образования с нечетким контуром) и в сочетании с режимом энергетического доплера (выявление прикапсульной локализации узлового образования и III типа кровотока в нем).

Впервые показано, что применение трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений позволяет существенно повысить точность измерения объема долей и узловых образований ЩЖ. Суммарная ошибка измерений объема данным методом находилась в пределах $\pm 11,1\%$, что значительно превосходило ошибку рутинного метода, составляющую $\pm 31,4\%$.

Впервые разработан методический подход определения скорости роста объема узлового образования с использованием метода 3D УЗИ. Определена диагностическая эффективность расчета показателей скорости роста объема узлового образования на фоне проводимой супрессивной терапии с использованием метода трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений. Показано, что превышение скорости роста объема узлового образования диагностического порога 4–5% в месяц имеет наибольшую (88,1%) эффективность в диагностике папиллярного рака ЩЖ у детей.

Практическая значимость работы.

Разработан и предложен для практического применения в лечебных учреждениях РБ алгоритм оценки отдельных и комбинированных ультразвуковых критериев дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной патологии ЩЖ в зависимости от размеров узлового образования.

Показано повышение информативности УЗИ в ранней диагностике рака ЩЖ при использовании ультразвукового сканирования в режиме энергетического доплера среди узловых образований с размером менее 15 мм. Выявлены ограничения дифференциально–диагностических возможностей ультразвукового исследования и особая важность использования ТПАБ у пациентов с диаметром узлового образования более 15 мм.

Впервые внедрен более точный, по сравнению с рутинными, метод волюмометрии на основании 3D УЗИ, позволяющий сократить необходимый для выявления прогрессивного роста объема узлового образования период динамического наблюдения пациентов с узловой патологией ЩЖ с 8–9 до 3–4 месяцев.

Разработана структура и создана специальная компьютерная база данных ультразвуковых изображений ЩЖ, что позволит более четко проводить мониторинг пациентов с узловым зобом для отслеживания изменений эхографических характеристик узловых образований в ходе динамического наблюдения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Диагностическая информативность ультразвуковых критериев дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловой патологии щитовидной железы зависит от максимального диаметра узлового образования, что обуславливает необходимость их дифференцированного применения в группах с узлами до и более 15 мм.

2. Применение сканирования в режиме энергетического доплера совместно с анализом ультразвуковых характеристик в режиме градаций серого цвета позволяет повысить информативность критериев диагностики злокачественной патологии ЩЖ, преимущественно в группе узловых образований с максимальным диаметром до 15 мм.

3. Использование более точного метода волюмометрии, основанного на применении трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений, позволяет усовершенствовать алгоритм динамического наблюдения за узловой патологией щитовидной железы и в более ранние сроки выявлять прогрессивный рост злокачественных новообразований.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проводились: клиническое обследование пациентов, УЗИ ЩЖ в режимах градации серого цвета и энергетического доплера с последующей компьютерной обработкой и трехмерной реконструкцией изображений, ТПАБ узловых образований под ультразвуковым контролем, анализ историй болезни, создание компьютерной базы данных ультразвуковых изображений щитовидной железы, статистическая обработка полученных результатов, оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации. Разработанные в результате исследования методы ультразвуковой дифференциальной диагностики узловой патологии щитовидной железы были представлены и обсуждены на: Международной конференции «Радиация и рак щитовидной железы», 2–4.08.1998, г.Кембридж, Англия; 2-ом съезде белорусской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, 14–15.01.1999, г.Минск, Беларусь; Международном симпозиуме по проблемам опухолей щитовидной железы, 25–27.04.1999, г.Пиза, Италия; 11-ом Международном Конгрессе по проблемам радиационных исследований, 18–23.07.1999, г.Дублин, Ирландия; VII Международной конференции “Экология человека в постчернобыльский период”, 27–29.09.1999, г.Минск, Беларусь; Юбилейной конференции, посвященной 60–летию эндокринологической службы РБ,

16.11.1999, г. Минск, Беларусь; 11-ом Европейском радиологическом Конгрессе, 5–10.03.2000, г. Вена, Австрия; 12-ом Международном конгрессе по проблемам заболеваний щитовидной железы, 22–27.10.2000, г. Киото, Япония; Республиканской конференции «Современные диагностические технологии в медицине», 7–8.12.2000, г. Минск, Беларусь; 12-ом Европейском радиологическом Конгрессе, 2–6.03.2001 г. Вена, Австрия.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 16 работ: 5 статей (из них 1 единолично), 11 тезисов в отечественных и зарубежных изданиях. Объем опубликованных материалов – 40 страниц.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из 6 основных глав, введения, общей характеристики работы, заключения и списка использованных источников, включающего 190 наименований (из них 47 русскоязычных и 143 зарубежных). Материал иллюстрирован 18 рисунками, 13 диаграммами и 58 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 136 детей и подростков с узловой патологией ЩЖ, госпитализированных в ходе динамического наблюдения в клинику ГУ НИКИ РМиЭ. Первичная верификация диагноза производилось на основании результатов цитологического исследования биоптатов полученных при проведении как минимум двукратной ТПАБ узловых образований ЩЖ, а при необходимости и регионарных лимфатических узлов. Морфологическая верификация диагноза производилась на основе исследования резектатов ЩЖ.

По результатам исследования 21,36% пациентов с доброкачественными новообразованиями ЩЖ характеризовались наличием многоузловой патологии, в отличие от пациентов со злокачественными новообразованиями (6,06%, $p < 0,05$) для которых наиболее характерным было наличие единичного узла ЩЖ. При проведении данного исследования все узловые образования, диаметром менее 10 мм, при отсутствии морфологической верификации диагноза, были исключены из анализа, в связи с ограниченной эффективностью пункционной биопсии узлов небольших размеров. Окончательное распределение вариантов узловой патологии ЩЖ среди обследованных пациентов представлено в табл.

Все пациенты на дооперационной стадии лечения и те, которым по результатам комплексного обследования не было рекомендовано хирургическое вмешательство, проходили динамическое наблюдение в клинике ГУ НИКИ РМиЭ. Всего были проанализированы данные 278

госпитализаций, в ходе которых выполнено 295 ультразвуковых исследований с проведением ТПАБ ЩЖ.

Таблица

Варианты узловой патологии среди пациентов, включенных в исследование

Заключительный диагноз	Количество пациентов		Количество узловых образований	
	п	%	п	%
Папиллярный рак	33	24,5%	36	22,1%
Фолликулярная аденома	16	11,5%	18	11,1%
Узловой зоб	87	64,0%	109	66,8%
ИТОГО	136	100,0%	163	100,0%

Средний возраст детей и подростков на момент обследования составил 14,4±0,2 лет, соотношение мальчиков/девочек – 1/1,38. Преимущественным местом проживания детей и подростков, включенных в данное исследование, явились регионы, наиболее пострадавшие от аварии на ЧАЭС: Гомельская – 41,91% и Брестская – 35,29% области.

При изучении радиационного анамнеза было отмечено, что у абсолютного большинства (96,71%) пациентов со злокачественными новообразованиями ЩЖ отмечен факт воздействия радиоактивного йода в первые пять лет жизни, из них 27,27% было облучено на первом году жизни. Схожая тенденция была отмечена и для пациентов с доброкачественной патологией ЩЖ, среди которых облучению в течении первых пяти лет жизни подверглось 82,52% пациентов, из них 18,44% на первом году жизни.

Для определения функциональной активности гипофизарно–тироидной системы у всех детей проводилось определение тиротропного гормона, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови. Кроме того с целью исключения аутоиммунного поражения ЩЖ, имеющего на начальной стадии своего развития схожие эхографические признаки с эндемическим и узловым зобом, производилось определение титров антител к тироглобулину и тиронид–пероксидазе. Обследование проводилось иммунорадиометрическим методом на автоматическом гамма-счетчике «LKB 1272 CLINI GAMMA» WALLAC (Финляндия), с использованием коммерческих наборов реагентов производства «IMMUNOTECH» (Франция-Чехия) и «ХОП ИБОХ» (Беларусь). Пациенты с патологическими изменениями результатов гормонального обследования в исследуемую группу не включались. Среди пациентов, включенных в исследование статистически достоверных отличий результатов лабораторного обследования в зависимости от варианта узловой патологии ЩЖ выявлено не было.

При пальпаторном исследовании щитовидной железы различные степени зоба были диагностированы у 76,70% пациентов с доброкачественной узловой патологией. Среди пациентов со злокачественными новообразованиями увеличение ЩЖ отмечалось только у 33,33% ($p < 0,01$). Полученные данные, могут свидетельствовать о наличии определенных взаимосвязей развития узлового и эндемического зоба.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ EXCEL-2000 и STATISTICA for Windows 5.5. Применялись методы вариационной статистической обработки параметрических и непараметрических данных, методы корреляционного и регрессионного анализа [Gibbons, J.D., 1985, Ростовцев В.Н., 1986]. Задачи, связанные со сравнением выборок, решались с помощью оценки достоверности различий средних переменных, которые определяли по t -критерию. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [Лакин Г.Ф., 1990].

На первом этапе исследования больным производилось двухмерное ультразвуковое исследование ЩЖ (2D УЗИ) в режиме градаций серого цвета и энергетического доплера при помощи ультразвукового сканера Hewlett Packard «ImagePoint» линейным датчиком 7,5 МГц. Определение объема ЩЖ ($V_{ЩЖ}$) проводилось по методике Brunn J. e.a. (1981) как сумма объемов ее долей (V_D), вычисленных по формуле $V_D = A \times B \times C \times 0,479$, где A – ширина доли ЩЖ; B – переднезадний размер доли ЩЖ; C – длина доли ЩЖ; 0,479 – эмпирический коэффициент. Объем узлового образования вычислялся по аналогичной методике с использованием коэффициента 0,524.

В режиме энергетического доплера все многообразие результатов исследования васкуляризации было разделено на три основных типа кровотока согласно классификации Lagalla R. e.a. (1993). В случае отсутствия увеличения количества доплеровских сигналов в области узлового образования по сравнению с окружающей паренхимой ЩЖ диагностировался **I тип** васкуляризации. В случае регистрации выраженного усиления кровотока по периферии узлового образования диагностировался **II тип** васкуляризации, а при регистрации усиления кровотока внутри узлового образования диагностировался **III тип** васкуляризации.

На втором этапе исследования всем пациентам производилась трехмерная реконструкция ультразвуковых изображений щитовидной железы с целью определения объема долей и узловых образований. Для записи первичных ультразвуковых изображений и последующей трехмерной реконструкции применялась система «FreeScan», разработанная фирмой «EchoTech» (Германия). В состав системы входил электромагнитный позиционный сенсор пространственного положения ультразвукового датчика и РС станция, применяемая для записи, обработки, 3–мерной реконструкции

и архивации исходных и реконструированных изображений. После записи первичных изображений в режиме трехмерного куба производилось измерение объема доли и узлового образования ЩЖ с использованием модифицированного метода Симпсона [Werner E. e.a., 1998].

На третьем этапе исследования был проведен анализ информативности различных ультразвуковых критериев в дифференциальной диагностике узлового зоба и папиллярного рака ЩЖ. Для расчета диагностической специфичности (ДС) использовались результаты определяемых характеристик у пациентов с узловым зобом, для расчета диагностической чувствительности (ДЧ) – у пациентов с папиллярным раком ЩЖ. На основании ДС и ДЧ рассчитывались интегральные характеристики: диагностическая ценность положительного теста (ДЦ) и диагностическая эффективность (ДЭ) по формулам: $ДЧ = (ИП/ИП+ЛО) \times 100\%$; $ДС = [ИО/(ИО+ЛП)] \times 100\%$; $ДЦ = [ИП/(ИП+ЛП)] \times 100\%$; $ДЭ = [(ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ИО+ЛО)] \times 100\%$, где ИП – истинно положительные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты [Альбом Ф., Норелл С., 1996].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа характеристик собственно ЩЖ в режиме градаций серого цвета была выявлена взаимосвязь развития эндемического и узлового зоба, в меньшей степени свойственная пациентам со злокачественными новообразованиями. Эта взаимосвязь выражалась в достоверно большем, по сравнению с пациентами с папиллярным раком ЩЖ, объемом ЩЖ (137,81% от возрастнo-половой нормы против 117,06% $p < 0,05$), более частым выявлением усиления васкуляризации (15,69% против 6,06%), наличием снижения эхогенности (11,76% пациентов) и неоднородности эхоструктуры (15,69% пациентов), не выявленных у лиц с папиллярным раком, что в сумме формировало у детей с доброкачественными образованиями ЩЖ картину сопутствующего эндемического зоба.

Проведенный анализ ультразвуковых характеристик собственно узловых образований среди пациентов с различными морфологическими вариантами узловой патологии ЩЖ также выявил ряд особенностей. При анализе места расположения узлового образования по отношению к капсуле ЩЖ было выявлено, что 75,00% узловых образований среди пациентов с папиллярным раком ЩЖ располагались в непосредственной близости от капсулы щитовидной железы по сравнению с 32,05% прикапсульно расположенных образований среди пациентов с узловым зобом ($p < 0,01$).

Среди прочих ультразвуковых характеристик нами было уделено особое внимание тем показателям, на основе которых в мировой литературе строится сонографическая дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных узловых образований ЩЖ. Этими характеристиками являлись: однородность, экзогенность, четкость контуров и наличие «Хало» [Tessler F., Tublin M., 1999].

В ходе анализа определенные различия были выявлены при сравнении частоты регистрации однородных образований. Среди пациентов с папиллярным раком только 25,00% узлов характеризовались однородной структурой, тогда как в группе пациентов с узловым зобом данный показатель составил 41,03% ($p < 0,05$). Схожие отличия обнаружилось и при проведении сравнения четкости контуров, также наиболее свойственной пациентам с узловым зобом – 79,49% против 27,78% среди пациентов с папиллярным раком ЩЖ ($p < 0,01$). Достоверных различий в частоте выявления двух других «типичных» для папиллярного рака ЩЖ эхографических характеристик (гипоэхогенности и отсутствия «Хало») выявить в общей выборке пациентов не удалось.

Среди пациентов с узловым зобом была выявлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь повышения частоты прикапсульного расположения узла с увеличением его максимального диаметра ($r = 0,539$, $p < 0,001$). Также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь, характеризующая уменьшение количества гипоэхогенных ($r = -0,314$, $p < 0,01$) и однородных ($r = -0,225$, $p < 0,05$) узловых образований с увеличением их максимального размера. Среди пациентов с папиллярным раком ЩЖ данных закономерностей отмечено не было.

С учетом выявленной зависимости частоты встречаемости многих сонографических показателей от размеров узла были проанализированы основные эхографические характеристики узловых образований с использованием различных значений диагностического порога их максимального диаметра. Проведенный анализ с использованием диагностического порога, равного 10 мм (что соответствует градации T1–T2 согласно классификации TNM), существенных различий между группами не выявил. При использовании диагностического порога, равного 15 мм, в группе пациентов с узловым зобом были найдены статистически достоверные отличия частоты встречаемости почти всех основных ультразвуковых характеристик (рис. 1) в отличие от пациентов с папиллярным раком, ультразвуковые характеристики которых были более стабильны (рис. 2).

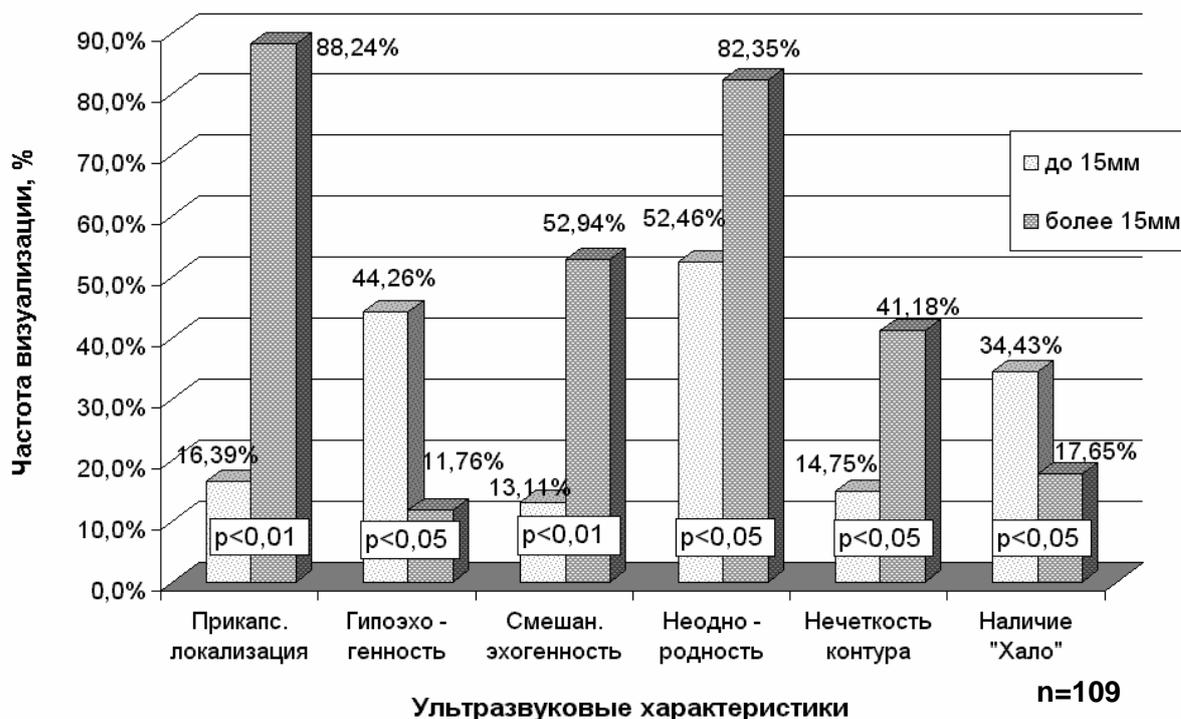


Рис. 1 Ультразвуковые характеристики узловых образований ЩЖ в зависимости от их размеров у детей с солидным узловым зобом

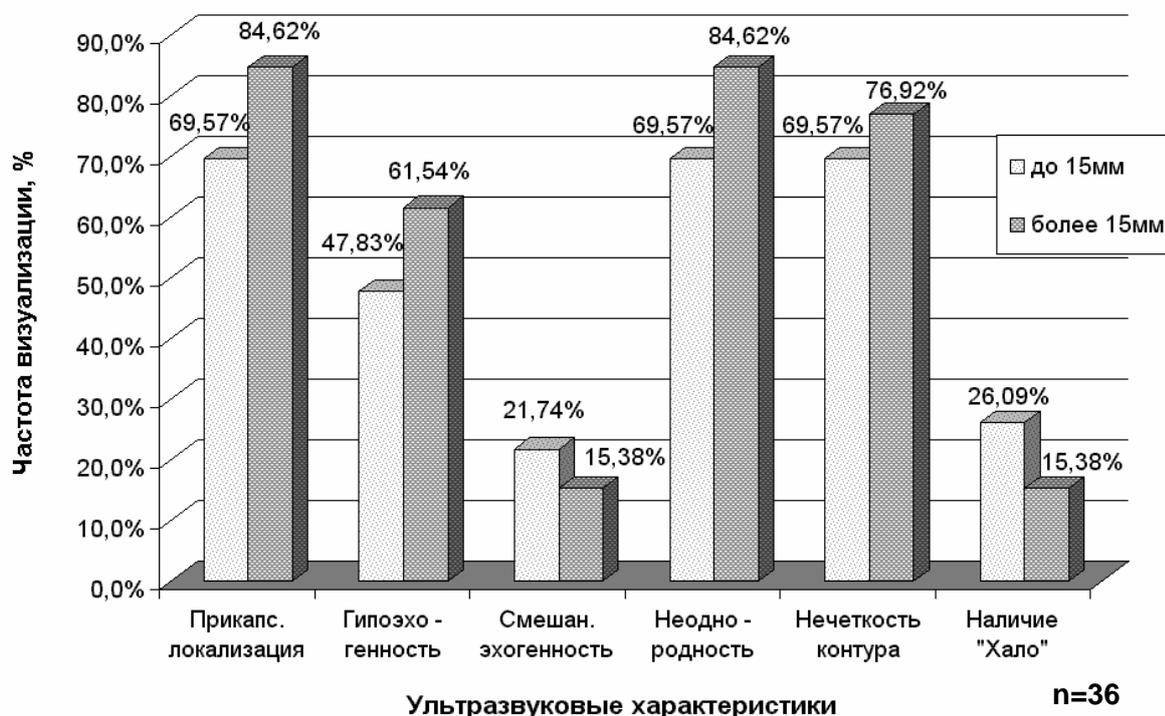


Рис. 2 Ультразвуковые характеристики узловых образований ЩЖ в зависимости от их размеров у детей с папиллярным раком

Так, среди узлов более 15 мм было отмечено снижение количества гипоэхогенных узловых образований (11,76% против 44,26%, $p < 0,05$) за счет повышения количества узлов со смешанной эхогенностью (52,94% против 13,11%, $p < 0,01$). Также было отмечено увеличение количества узловых образований с неоднородной структурой (82,35% против 52,46%, $p < 0,05$) и нечеткими контурами (41,18% против 14,75%, $p < 0,05$). Данные особенности в последующем были использованы при расчете диагностической информативности различных ультразвуковых признаков в диагностике доброкачественной и злокачественной патологии ЩЖ.

Другой особенностью, выявленной при проведении ультразвукового исследования в режиме грааций серого цвета, была визуализация изоэхогенной структуры регионарных лимфатических узлов среди пациентов с метастатической болезнью. Проведенный корреляционный анализ выявил высоко достоверную зависимость частоты обнаружения данного признака с увеличением максимального размера узлового образования ($r = 0,524$, $p < 0,001$), что свидетельствует о более частом сопутствующем поражении регионарных лимфатических узлов среди пациентов с распространенным злокачественным процессом в ЩЖ.

По результатам применения сканирования в режиме энергетического доплера для пациентов с узловым зобом оказался наиболее характерным I тип кровотока (61,54%). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная положительная корреляционная связь интенсивности кровотока с максимальным размером узлового образования ($r = 0,324$, $p < 0,01$), что, по нашему мнению, является причиной снижения диагностической информативности данного признака при проведении дифференциальной диагностики папиллярного рака и узлового зоба при увеличении размера узлового образования. Эта зависимость была подтверждена сравнением распределения типов кровотока среди пациентов с узловым зобом, имеющих различный максимальный диаметр узлового образования. При этом было выявлено достоверное повышение частоты регистрации узловых образований с III типом кровотока среди узлов с максимальным диаметром более 15 мм (41,18% против 13,11%, $p < 0,01$). В отличие от пациентов с доброкачественной узловой патологией, пациенты с папиллярным раком ЩЖ в 72,22% случаев характеризовались наличием III типа кровотока, причем достоверной взаимосвязи с максимальным размером опухоли в данной группе пациентов отмечено не было. Отсутствие указанной зависимости было подтверждено сравнением распределения типов кровотока среди пациентов, имеющих различный максимальный диаметр узлового образования.

На втором этапе нашего исследования были оценены возможности 3D УЗИ в измерении объема долей и узловых образований щитовидной железы.

Задачей данного этапа исследования явилось определение точности проведения волюмометрии различными методами и выбор оптимального, на основании которого можно было бы существенно повысить эффективность динамического наблюдения за выявленной узловой патологией.

Результаты волюмометрии методом 3D УЗИ имели более выраженную корреляционную связь с результатами морфологического исследования ($r=0,98$; $p<0,001$) по сравнению с результатами 2D УЗИ ($r=0,82$; $p<0,001$). Наиболее наглядно это различие было выявлено при проведении анализа отличия ультразвуковых и морфологических данных объема долей ЩЖ, характеризующих ошибку собственно метода измерения, которая для метода двухмерной волюмометрии составила $\pm 15,33\%$, в то время как для метода 3D УЗИ $\pm 5,23\%$.

Помимо сравнения с результатами морфологического исследования, был проведен анализ воспроизводимости и варибельности результатов измерения объема, характеризующих уровень ошибки оператора при проведении волюмометрии. Он выполнялся путем расчета специальных коэффициентов на основании результатов серии измерений одних и тех же образований методами 2D УЗИ и 3D УЗИ. Результаты измерения объема долей ЩЖ методом 3D УЗИ имели достоверно меньшую варибельность ($3,36\pm 0,25\%$ против $14,42\pm 1,85\%$, $p<0,001$) и большую воспроизводимость ($96,48\pm 0,27\%$ против $84,77\pm 2,12\%$, $p<0,001$) по сравнению с методом 2D УЗИ. При проведении сходного анализа результатов волюмометрии узловых образований также была выявлена меньшая варибельность ($5,89\pm 0,30\%$ против $16,09\pm 0,66\%$, $p<0,001$) и большая воспроизводимость ($93,89\pm 0,31\%$ против $83,19\pm 0,69\%$, $p<0,001$) метода 3D УЗИ, по сравнению с методом 2D УЗИ.

Исходя из полученных данных, была рассчитана суммарная погрешность волюмометрии, определяемая как сумма ошибки собственно метода (отклонение результатов от морфологических значений) и ошибки оператора (изменчивость результатов в серии измерений). По результатам нашего исследования суммарная ошибка измерения объема долей и узловых образований ЩЖ методом 2D УЗИ составила $\pm 29,75\%$ и $\pm 31,4\%$, а методом 3D УЗИ $\pm 8,59\%$ и $\pm 11,1\%$ соответственно.

На завершающем этапе исследования нами была оценена информативность отдельных и комбинированных эхографических признаков при проведении дифференциальной диагностики узлового зоба и папиллярного рака щитовидной железы.

Из отдельных ультразвуковых характеристик выявить высокоинформативные не удалось. Уровень их эффективности не превышал 80%, что является недостаточным для точной дифференциальной

диагностики. Наиболее информативным отдельным критерием можно считать выявление у пациентов III типа узлового кровотока (ДЧ – 72,22%, ДС – 80,77%, ДЭ – 78,07%).

С учетом выявленных различий в ультразвуковой картине узловых образований различного размера все указанные диагностические критерии были проанализированы в группах пациентов с максимальным диаметром узлового образования до и более 15 мм. Среди узловых образований с максимальным диаметром до 15 мм наиболее информативными оказались: выявление прикапсульной локализации узлового образования (ДС – 83,61%, ДЭ – 79,76%) и III типа кровотока (ДС – 86,89% и ДЭ – 82,14%), а среди больших узлов – гипоехогенность образования (ДС – 88,24%, ДЭ – 76,67%).

Наиболее информативными комбинированными критериями диагностики папиллярного рака ЩЖ у детей с размером узлового образования менее 15 мм явилось выявление прикапсульной локализации совместно с нечеткостью его контуров либо наличием III типа кровотока (ДЧ – 52,17%, ДС – 96,72%, ДЭ – 84,52%), а среди узлов более 15 мм – совместное выявление гипоехогенности узлового образования и III типа кровотока (ДЧ – 53,85%, ДС – 100,00%, ДЭ – 80,00%).

Наиболее информативными критериями дифференциальной диагностики узлового зоба и папиллярного рака ЩЖ являются превышение скорости роста объема узлового образования диагностического порога, равного 4% в месяц, а также превышение скорости увеличения объема патологических изменений ЩЖ диагностического порога, равного 5% в месяц. Данные критерии имеют одинаковую диагностическую чувствительность (72,73%), специфичность (93,55%), ценность (80,00%) и эффективность (88,10%), однако использование большего по своему значению критерия роста объема патологических изменений ЩЖ выглядит более предпочтительным.

С учетом того, что значения суммарной погрешности ультразвуковых методов волюмометрии значительно превосходят показатели скорости роста объема патологических образований, нами были рассчитаны минимальные сроки, через которые целесообразно проводить повторное ультразвуковое исследование для выявления прогрессивного роста узлового образования. При использовании метода 2D УЗИ этот срок составляет 8–9 месяцев и 3–4 месяца для метода 3D УЗИ, что поможет проводить дифференциальную диагностику в наиболее оптимальные сроки.

По результатам проведенного исследования нами разработан усовершенствованный алгоритм ультразвуковой диагностики узловой патологии щитовидной железы (Приложение 1). Использование данного алгоритма позволит повысить возможности ранней верификации злокачественных новообразований ЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие **выводы:**

1. Диагностическая информативность отдельных ультразвуковых критериев дифференциальной диагностики узлового зоба и папиллярного рака щитовидной железы в режиме градаций серого цвета зависит от диаметра узлового образования. Наиболее информативными критериями диагностики папиллярного рака ЩЖ у детей с размером узлового образования менее 15 мм являются (в порядке убывания диагностической эффективности) – нечеткость его контуров, прикапсулярная локализация и снижение эхогенности, а среди узлов более 15 мм – гипоехогенность, нечеткость контуров и однородность узлового образования [1, 3, 11, 13, 14].

2. Выявление III типа кровотока при проведении энергетической доплерографии является одним из наиболее информативных дифференциальных критериев папиллярного рака ЩЖ среди узловых образований размером до 15 мм. Среди больших узлов информативность его выявления снижается из-за повышения уровня васкуляризации доброкачественных узловых образований [5, 15].

3. Использование комбинированных ультразвуковых критериев позволяет повысить их специфичность и эффективность при некотором снижении чувствительности с сохранением зависимости информативности от размера узлового образования. Наиболее информативными комбинированными критериями диагностики папиллярного рака ЩЖ у детей с размером узлового образования менее 15 мм являются совместное выявление нечеткости его контуров и прикапсулярной локализации, а среди узлов более 15 мм – гипоехогенности узлового образования и неоднородности его структуры [9].

4. Суммарная погрешность волюмометрии, определяемая как сумма ошибки собственно метода и ошибки оператора, при измерении объема долей и узловых образований ЩЖ составляет для метода 2D УЗИ $\pm 29,75\%$ и $\pm 31,42\%$, а для метода 3D УЗИ $\pm 8,59\%$ и $\pm 11,13\%$ соответственно [2, 4, 6, 7, 8, 10, 12].

5. Наиболее информативными ультразвуковыми критериями диагностики папиллярного рака щитовидной железы являются скорость роста объема узлового образования, превышающая 4% в месяц, либо увеличение объема патологических изменений ЩЖ более 5% в месяц (ДЧ – 72,73%, ДС – 93,55%, ДЭ – 88,10%). Использование более точного, по сравнению с рутинными, метода трехмерной ультразвуковой волюмометрии в алгоритме ранней верификации рака ЩЖ позволяет сократить сроки динамического наблюдения, необходимые для постановки диагноза, с 8–9 до 3–4 месяцев [16].

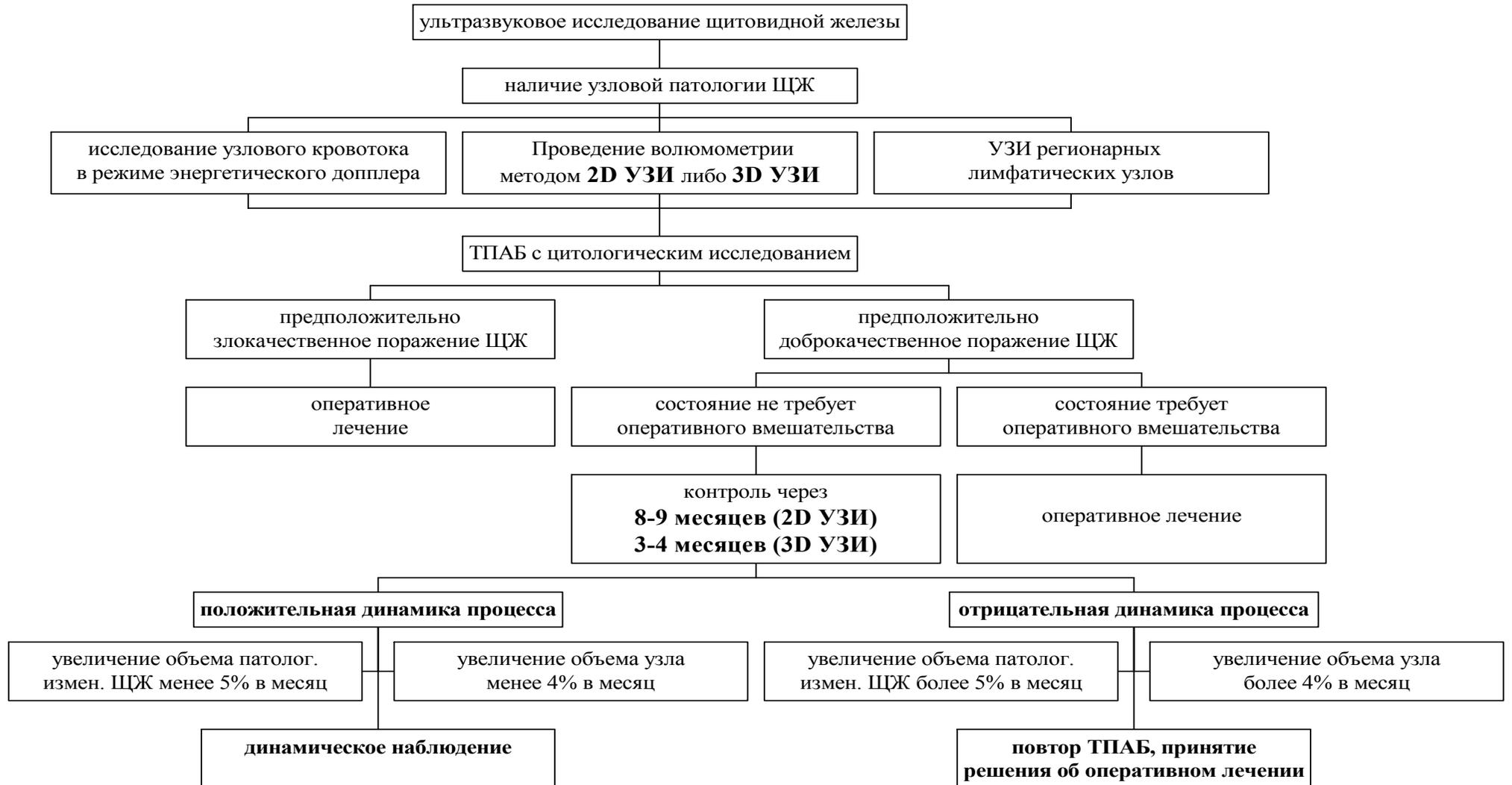
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Early diagnostics of radiation induced thyroid cancer in children of Belarus by ultrasound / Drozd V., Demidchik E., Harabets L., Lyshchik A. e.a. // in: "Radiation and thyroid cancer" Eds: G. Thomas, A. Karaoglou, E.D. Williams, Brussels–Luxemburg: ECSC-EC-EAEC, World Scientific. – 1999. – P. 425–431.
2. Клинические аспекты применения трехмерной реконструкции ультразвукового изображения в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы / Дрозд В.М., Лыщик А.П., Терехова Ж., Райнерс К. // Ежегодник "Экологическая антропология". – Минск, 1998. – С. 243–247.
3. Ранняя ультразвуковая диагностика радиационноиндуцированного рака щитовидной железы у детей Беларуси / Дрозд В.М., Демидчик Е.П., Гарабец Л.Н., Лыщик А.П. и др.; // Международный журнал радиационной медицины. – 1999. – № 3–4. – С. 29–34.
4. Дрозд В.М., Лыщик А.П. Трехмерная реконструкция ультразвукового изображения в ранней диагностике рака щитовидной железы у детей // Клиническая онкология: Сб. науч. работ. – Минск, 1999. – С. 48–56.
5. Лыщик А.П. Ультразвуковое исследование в режиме энергетического доплера в диагностике узловой патологии щитовидной железы у детей // Медицинские новости. – 2002. – № 3. – С. .
6. Дрозд В.М., Лыщик А.П. Перспективы применения трехмерной реконструкции ультразвукового изображения в диагностике узловой патологии щитовидной железы / II конференция белорусской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине: Тез. докл., Минск, 14–15.01.1999 // Новости лучевой диагностики. – 1999. – №2. – С. 8–9.
7. Оценка достоверности применения трехмерной реконструкции ультразвукового изображения для измерения объема долей щитовидной железы / Дрозд В.М., Лыщик А.П., Сидоров Ю.Д., Демидчик Е.П. и др. //Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. науч. конф., Минск, 16.11.1999 / – Минск, 1999. – С. 56–57.
8. Сравнение точности измерения объема долей и узловых образований щитовидной железы при помощи рутинного двухмерного исследования и трехмерной реконструкции УЗ–изображений / Дрозд В.М., Лыщик А.П., Терехова Ж., Райнерс К. // Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. науч. конф., Минск, 16.11.1999 / – Минск, 1999. – С. 57–58.
9. Diagnostics of thyroid cancer in children in Belarus by ultrasound / Drozd V., Demidchik E., Harabets L., Lyshchik A. e.a. // 11-th International Congress of Radiation Research: Dublin, Ireland, 18–23.07.1999 / Radiation Research. – 1999. – Vol.1. – P. 149.

10. Three-dimensional ultrasound in thyroid lobe and node volume measurement / Drozd V., Lyshchik A., Werner E., Terekhova J e.a. // International Symposium on thyroid and parathyroid tumors: abstracts, Pisa, Italy 25–27.04.1999 / – Pisa,1999. – P. 82.
11. Drozd V., Lyshchik A., Vorontsova T. Ultrasound investigation of thymus in children operated on for radiation-induced thyroid cancer // International Symposium on thyroid and parathyroid tumors: abstracts, Pisa, Italy 25–27.04.1999 / – Pisa,1999. – P. 70.
12. Клиническое значение применения трехмерной реконструкции изображения щитовидной железы для ранней верификации диагноза / Дрозд В.М., Лыщик А.П., Райнерс К., Терехова Ж. // Современные диагностические технологии в медицине: Тез. докл. науч. конф., Минск, 7–8.12.2000 / Новости лучевой диагностики. – 2000. – №2. – С. 64-65.
13. Ultrasound examination of thymus and particularities of its visualization in children with different thyroid pathology / Lyshchik A.P., Drozd V.M., Petuchov V. N., Vorontsova T.V. // 12-th International Thyroid Congress: abstracts, Kyoto, Japan 22–27.10.2000 / Endocrinologia Japonica. – 2000. – Vol.47, №8, Suppl. – P. 137.
14. Ten years of practical experience in diagnostic of radiation induced thyroid cancer in children of Belarus by ultrasound / Drozd V.M., Lyshchik A.P., Demidchik E.P. Sidorov Y.D., e.a. // 12-th International Thyroid Congress: abstracts, Kyoto, Japan 22–27.10.2000 / Endocrinologia Japonica. – 2000. – Vol.47, №8, Suppl. – P. 125.
15. Lyshchik A., Drozd V. Power-Doppler imaging of thyroid cancer in children // 12-th European Congress of Radiology: abstracts, Vienna, Austria, 2–6.03.2001 / European Radiology. – 2001. – Vol. 11, №2, Suppl. 1. – P. 125.
16. Intra-observer variability and reliability of three-dimensional ultrasound in thyroid volume measurement / Lyshchik A., Drozd V., Demidchik E., Werner E. e.a. // 12-th European Congress of Radiology: abstracts, Vienna, Austria, 2–6.03.2001 / European Radiology. – 2001. – Vol. 11, №2, Suppl. 1. – P. 125.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Усовершенствованный алгоритм ультразвуковой диагностики узловой патологии щитовидной железы



РЕЗЮМЕ

Лыщик Андрей Петрович

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.

Ключевые слова: дети, подростки, рак щитовидной железы, узловая патология щитовидной железы, ультразвуковое исследование, трехмерная реконструкция изображений.

Цель исследования. Разработать алгоритм ранней верификации рака щитовидной железы на основе оценки информативности критериев дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловой патологии щитовидной железы у детей и подростков при помощи современных методов ультразвукового исследования.

Результаты: В ходе динамического наблюдения за группой детей и подростков с узловой патологией ЩЖ (n=136), показано, что диагностическая информативность ультразвуковых критериев дифференциальной диагностики узлового зоба и папиллярного рака щитовидной железы зависит от диаметра узлового образования. Использование комбинированных ультразвуковых критериев позволяет повысить их специфичность и эффективность, при некотором снижении чувствительности с сохранением зависимости информативности от размера узлового образования.

Показано, что выявление III типа кровотока при энергетической доплерографии является одним из наиболее информативных дифференциальных критериев папиллярного рака ЩЖ среди узловых образований размером до 15 мм. Среди больших узловых образований информативность его выявления снижается из-за повышения уровня васкуляризации доброкачественных узловых образований.

Выявлено, что наиболее информативным ультразвуковым критерием, диагностики папиллярного рака щитовидной железы является скорость роста объема узлового образования, превышающая 4% в месяц, либо увеличение объема патологических изменений ЩЖ более 5% в месяц (чувствительность – 72,2%, специфичность – 93,5%, диагностическая эффективность – 88,1%). Использование более точного, по сравнению с рутинными, метода волюмометрии, основанного на трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений, позволяет сократить минимальные эффективные сроки динамического наблюдения с целью выявления прогрессивного роста злокачественных новообразований щитовидной железы с 8–9 до 3–4 месяцев.

Область применения: педиатрия, эндокринология, ультразвуковая диагностика, онкология.

РЭЗІЮМЭ

Лышчык Андрэй Пятровіч
 УЛЬТРАГУКАВАЯ ДЫЯГНОСТЫКА ВУЗЛАВОЙ ПАТОЛОГІІ
 ШЧЫТАПАДОБНАЙ ЗАЛОЗЫ Ё ДЗЯТЕЙ І ПАДЛЕТКАЎ

Ключавыя словы: дзеці, падлеткі, рак шчытападобнай залозы, вузлавая паталогія шчытападобнай залозы, ультрагукавое даследаванне, трохмерная рэканструкцыя адлюстраванняў, дыягнастычная эфектыўнасць.

Мэта даследавання: Распрацаваць алгарытм ранняй верыфікацыі раку шчытападобнай залозы на падставе ацэнкі інфарматыўнасці крытэрыяў дыферэнцыяльнай дыягностыкі розных марфалагічных варыянтаў вузлавой паталогіі шчытападобнай залозы у дзяцей і падлеткаў пры дапамозе сучасных метадаў ультрагукавога даследавання.

Вынікі: У ходзе дынамічнага назірання за групай пацыентаў з вузлавой паталогіяй ШЗ (n=136) паказана, што дыягнастычная інфарматыўнасць ультрагукавых крытэрыяў дыферэнцыйнай дыягностыкі вузлавога зобу і папулярнага раку шчытападобнай залозы залежыць ад дыяметра вузлавога ўтварэння. Выкарыстанне камбінаваных ультрагукавых крытэрыяў дазваляе павысіць іх спецыфічнасць і эфектыўнасць пры некаторым зніжэнні адчувальнасці і пры захаванні залежнасці інфарматыўнасці ад памеру вузлавога ўтварэння.

Паказана, што выяўленне ІІІ тыпу краватоку пры энергетычнай доплераграфіі з'яўляецца адным з найбольш інфарматыўных дыферэнцыйных крытэрыяў папулярнага раку ШЗ сярод вузлоў памерам да 15 мм. Сярод вузлоў большых памераў інфарматыўнасць яго выяўлення зніжаецца з-за павышэння ўзроўню васкулярызацыі дабрыякасных вузлавых ўтварэнняў.

Паказана, што найбольш інфарматыўным ультрагукавым крытэрыем дыягностыкі папулярнага раку шчытападобнай залозы з'яўляецца хуткасць росту аб'ёму вузлавога ўтварэння, якая перавышае 4% у месяц, або павелічэнне аб'ёму паталагічных зменаў ШЗ у аб'ёме больш за 5% у месяц (адчувальнасць – 72,2%, спецыфічнасць – 93,5%, дыягнастычная эфектыўнасць – 88,1%). Выкарыстанне больш дакладнага, у параўнанні са звычайнымі, метаду валюмаметрыі, заснаванага на трохмернай рэканструкцыі ультрагукавых адлюстраванняў, дазваляе скараціць мінімальныя эфектыўныя тэрміны дынамічнага назірання з мэтай выяўлення прагрэсіўнага росту злаякасных новаўтварэнняў ШЗ з 8–9 да 3–4 месяцаў.

Вобласць прымянення: педыятрыя, эндакрыналогія, ультрагукавая дыягностыка, анкалогія.

THE SUMMARY

Lyshchik Andrej Petrovich

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF THYROID NODULAR PATHOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Key words: children, adolescents, thyroid cancer, thyroid nodular pathology, ultrasound examination, three-dimensional reconstruction of the images.

Aim of the study: To develop algorithm of early verification of thyroid cancer using modern methods of ultrasound examination on the basis of diagnostics criteria evaluation for different morphological variants of thyroid nodular pathology in children and adolescents.

Results: During dynamic supervision over the group of the patients with thyroid nodular pathology (n=136), it was shown, that diagnostic efficacy of ultrasound criteria of differential diagnostics of thyroid nodular pathology and thyroid cancer depends on a node's diameter. Combined ultrasound criteria use allows to increase their specificity and efficiency, with some sensitivity decrease and preservation of diagnostic efficacy dependence from a node's size.

It was shown, that the type III of Power Doppler vascularization was one of the most valuable differential criteria for papillary thyroid cancer among nodes less than 15 mm. Among the large nodes the diagnostic efficacy of its determinations was not significant because of high level of vascularization in benign nodes.

It was shown, that the most valuable ultrasound criteria for thyroid cancer diagnosis is the growth rate of the node, exceeding 4% in a month, or increase of volume of pathological changes in thyroid gland more than 5% in a month (sensitivity – 72,2 %, specificity – 93,5 %, diagnostic efficiency – 88,1 %). Using more accurate, in comparison with routine, method of volume measuring, based on three-dimensional reconstruction of the ultrasound images, allows to reduce minimum effective terms of dynamic supervision with the purpose of revealing progressive growth malignant nodes from 8–9 up to 3–4 months.

Area of application: pediatrics, endocrinology, ultrasound diagnostics, oncology.

Подписано в печать «__» _____ 2002г.
Формат 60×84 1/16. Усл.печ.л. 1,5. Усл.-изд.л. 1,3.

Тираж __ экз. Заказ № _____

Отпечатано на ризографе БГМУ. г.Минск, ул. Ленинградская ____
Лицензия № ____ от «__» _____ ____г.