

Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы

А.Н. Сенча¹, М.С. Могутов¹, Ю.Н. Патрунов¹,
Э.И. Пеняева¹, А.В. Кашманова¹, Е.А. Сенча²

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль

² НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»», г. Москва

Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением (Соновью, Bracco, Италия) проведено 66 пациентам в возрасте 23–80 лет с узловыми образованиями. Морфологическое исследование подтвердило диагноз «рак щитовидной железы» у 26 пациентов, доброкачественные образования верифицированы у 40 пациентов. Для доброкачественных образований щитовидной железы характерны следующие качественные признаки: однородное контрастное усиление (78,37%), четкие контуры (72,97%), сопоставимая с паренхимой неизменной щитовидной железы скорость накопления ультразвукового контрастного препарата (70,27%). Количественные показатели контрастного усиления для доброкачественных образований щитовидной железы следующие: *time to peak* – $23,47 \pm 3,89$ с (здесь и далее $M \pm \sigma$), *peak intensity* –

$33,95 \pm 3,31$ дБ, *descending time / 2* – $80,52 \pm 13,58$ с, индекс *time to peak* – $1,064 \pm 0,118$, индекс *peak intensity* – $0,985 \pm 0,051$, индекс *descending time / 2* – $0,971 \pm 0,065$. Для злокачественных образований щитовидной железы характерны следующие качественные признаки: неоднородное контрастное усиление (65,38%), нечеткие контуры (65,38%), быстрое накопление ультразвукового контрастного препарата в артериальную фазу (61,53%), быстрое вымывание в венозную фазу (65,38%). Количественные показатели контрастного усиления для злокачественных образований щитовидной железы следующие: *time to peak* – $18,50 \pm 3,68$ с, *peak intensity* – $29,13 \pm 4,50$ дБ, *descending time / 2* – $68,77 \pm 15,52$ с, индекс *time to peak* – $1,173 \pm 0,244$, индекс *peak intensity* – $1,073 \pm 0,159$, индекс *descending time / 2* – $1,136 \pm 0,134$. Наиболее оптимальный кри-

А.Н. Сенча – д.м.н., руководитель Центра лучевой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль. М.С. Могутов – д.м.н., директор НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль. Ю.Н. Патрунов – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики Центра лучевой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль. Э.И. Пеняева – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Центра лучевой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль. А.В. Кашманова – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Центра лучевой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», г. Ярославль. Е.А. Сенча – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»», г. Москва.

Контактная информация: 150030 г. Ярославль, Суздальское ш., д. 21, НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД»», центр лучевой диагностики. Сенча Александр Николаевич. Тел.: +7 (485-2) 52-70-50.
E-mail: senchavaytka@mail.ru

терий в диагностике злокачественных образований щитовидной железы – индекс $\text{descending time} / 2 > 1,03$ (чувствительность – 91,9%, специфичность – 84,6%).

***Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с контрастным усилением, ультразвуковой контрастный препарат, кривая “время–интенсивность”, поступление, вымывание, злокачественные образования щитовидной железы, доброкачественные образования щитовидной железы.*

ВВЕДЕНИЕ

За последние 15 лет заболеваемость раком щитовидной железы выросла на 42% и составляет 17,8 на 100 000 населения, смертность увеличилась на 54,6%, составляя 1,8 на 100 000 населения [1]. Роль комплексного ультразвукового исследования с использованием новейших методик в выявлении патологии щитовидной железы, раннего распознавания регионарного метастазирования в настоящее время неоспорима. Поиск новых технологий ультразвукового исследования в ранней и дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы – актуальная проблема и непрекращающийся процесс.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (контрастная эхография) является интенсивно развивающимся методом медицинской визуализации. Одной из целей контрастной эхографии является выявление низкоскоростного кровотока (микроциркуляции) в органах и тканях, патологических новообразованиях, что часто невозможно при обычном ультразвуковом исследовании. Для визуализации небольших кровеносных сосудов органа необходимо, чтобы эхоконтрастный препарат (ЭКП) усиливал эхосигнал крови до уровня, значительно превышающего эхосигнал окружающей ткани, или же использовался по методике с одновременным подавлением эхосигнала от тканей, не содержащих контрастного вещества. Визуализация с применением специфических микропузырьковых методов обеспечивает такую возможность [2–4].

Контрастная эхография с использованием препарата Соновью сегодня широко используется в мире для визуализации и дифференциальной диагностики объемных образований паренхимы печени [5–7],

новообразований почек [8–10], заболеваний поджелудочной железы [11, 12], при закрытой травме живота, полиорганных поражениях [13, 14], злокачественных неопластических процессах предстательной железы [15–17], раке молочной железы [18, 19], патологии других органов и систем. Работы по использованию ЭКП Соновью в России пока единичны [20–24].

В литературе данные по ультразвуковой визуализации щитовидной железы с контрастным усилением относительно скудны, эффективность ее достаточно спорна. Данные S. Spiezia et al. (2001) [25], B.Y. Ma et al. (2014) [26], S. Schleder et al. (2015) [27], R.N. Zhao et al. (2015) [28], Z. Yuan et al. (2015) [29] свидетельствуют, что анализ кривой “время–интенсивность” при контрастной эхографии может позволить дифференцировать карциномы, доброкачественные узловые образования и фолликулярные аденомы щитовидной железы. В исследовании B. Zhang et al. (2010) [30] типы контрастирования узлов щитовидной железы при проведении контрастной эхографии были различны для доброкачественных и злокачественных новообразований. С другой стороны, в исследовании G. Argalia et al. (2002) [31] при проведении контрастной эхографии одиночных узлов щитовидной железы с использованием препарата Левовист всем доброкачественным и злокачественным узлам щитовидной железы соответствовали одинаковые кривые с интенсивным поступлением контрастного вещества без разницы во времени появления контрастирования; кривые вымывания ЭКП, характерные для доброкачественных и злокачественных узлов, различались. По результатам исследований T.V. Bartolotta et al. (2006) [32], M. Friederich-Rust et al. (2010) [33] был сделан вывод, что методика неспецифична для щитовидной железы.

Цель исследования – оценка роли ультразвукового исследования с использованием контрастного препарата Соновью в диагностике рака щитовидной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования 66 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Среди них

41 (62,12%) женщина и 25 (37,88%) мужчин в возрасте 23–80 лет. Пациенты проходили обследование на базе Центра лучевой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»» в период с ноября 2014 по август 2015 г.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением проводили на сканерах DC-8 (Mindray, Китай), Logiq S8 (GE HC, США), Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием линейных мультисекторных датчиков (7,5–15,0 МГц). Морфологическая верификация проведена у всех пациентов после ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Морфологическое исследование подтвердило диагноз «рак щитовидной железы» у 26 пациентов. Среди них папиллярный рак был у 11 пациентов, фолликулярный – у 9, другие формы (медуллярный рак, недифференцированный рак) – у 6. Доброкачественные образования верифицированы у 40 пациентов. Среди них коллоидные узлы были у 20, фолликулярная аденома – у 10, аутоиммунный тиреоидит – у 7, простые кисты – у 3.

На предварительном этапе (до проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением) проведен ультразвуковой анализ паренхимы и узловых образований щитовидной железы в режимах серой шкалы, цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, трехмерной реконструкции и эластографии с оценкой состояния паренхимы, наличия диффузных и очаговых изменений. Характеризовались: размеры узлов, расположение, форма, эхоструктура, границы, васкуляризация, эластичность. Размеры узлов составляли 7–96 мм.

Вторым этапом пациентам контрольной группы и группы сравнения было выполнено ультразвуковое исследование с контрастным усилением щитовидной железы. Использовался ЭКП Соновью (Bracco, Италия), представляющий собой суспензию микропузырьков гексафторида серы в фосфолипидной оболочке. После болюсного внутривенного введения Соновью (2,4 мл) с последующим введением 5 мл 0,9%-го раствора NaCl выполнялось сканирование узлового образования щитовидной железы в режиме «Contrast» (режим импульсной инверсной визуализации в реальном времени, механи-

ческий индекс 0,06–0,08). Информация фиксировалась в виде записи кинопетли в течение не менее 180 с от момента введения препарата и анализировалась 4 независимыми специалистами первой и высшей категории. Количественный анализ проводился с использованием программного обеспечения ультразвуковых сканеров.

Произведен качественный и количественный анализ результатов ультразвукового исследования с контрастным усилением.

По результатам оценки качественных временных и пространственных характеристик ультразвукового исследования с контрастным усилением образования щитовидной железы дифференцировали на следующие типы.

1) По наличию контрастирования узлового образования и его интенсивности по отношению к неизменной паренхиме:

- с отсутствием контрастного усиления;
- с гиперинтенсивным контрастным усилением;
- с изоинтенсивным контрастным усилением;
- с гипоинтенсивным контрастным усилением.

2) По характеру накопления и распределения контрастного препарата в структуре образования:

- с однородным контрастным усилением (в том числе с периферическим гиперконтрастным ободком и рисунком по типу «баскетбольной корзины»);
- с неоднородным контрастным усилением.

3) По четкости контуров контрастного усиления:

- с четкими контурами;
- с нечеткими контурами.

4) По скорости накопления ЭКП в сравнении с неизменной паренхимой щитовидной железы:

- с быстрым накоплением;
- с накоплением, сопоставимым с неизменной паренхимой железы;
- с медленным накоплением.

5) По скорости вымывания ЭКП в сравнении с неизменной паренхимой щитовидной железы:

- с быстрым вымыванием;
- с вымыванием, сопоставимым с неизменной паренхимой железы;
- с медленным вымыванием.

Далее в режиме постобработки ультразвукового изображения производилась количественная оценка параметров контрастного усиления узлового образования и паренхимы щитовидной железы на основании соотношения времени и интенсивности накопления и распределения ЭКП. Для анализа использовался сегмент кинопетли от момента введения до момента вымывания ЭКП из образования. С помощью зоны опроса (*ROI*) выделялись зоны интереса в узле и неизменной паренхиме железы, автоматически строились кривые “время–интенсивность”, где по оси *X* отображалось время от начала кинопетли в секундах (с), а по оси *Y* – интенсивность отраженного эхосигнала в децибелах (дБ). При соблюдении вышеописанных условий проведения исследования анализ полученных кривых производился автоматически и отображался на экране в виде таблиц.

Нами оценивались следующие количественные параметры:

- *TTP* (*time to peak*) (с) – время до момента, когда интенсивность накопления ЭКП в зоне интереса достигает максимального значения;
- *PI* (*peak intensity*) (дБ) – максимальная интенсивность контрастного усиления;
- *DT/2* (*descending time*) (с) – время, за которое интенсивность контрастного усиления падает до половины максимального значения.

Динамика поступления, накопления и распределения ЭКП во многом зависит от физиологических особенностей пациента. Методика проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением достаточно операторзависима. Поэтому для объективной оценки количественные показатели контрастного усиления были также представлены в виде индексов, полученных из соотношения значений *ROI* неизменной паренхимы щитовидной железы и *ROI* узлового образования: индекс *TTP* (*TTP* паренхимы щитовидной железы / *TTP* узла), индекс *PI* (*PI* паренхимы щитовидной железы / *PI* узла) и индекс *DT/2* (*DT/2* паренхимы щитовидной железы / *DT/2* узла).

Результаты исследования обрабатывались стандартными статистическими методами. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (*M*), ошибки средней величины (*m*), стандартного откло-

нения (σ), 95%-го доверительного интервала (95% CI), минимального (*Min*) и максимального (*Max*) значений. Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$. С целью вычисления состоятельности проведенного исследования проведена процедура *ROC*-анализа (анализа характеристических кривых) с вычислением операционных характеристик теста с учетом его устойчивости и вариабельности полученных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неизменная паренхима щитовидной железы при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением имела достаточно интенсивное однородное контрастное усиление, максимально выраженное к середине–концу артериальной фазы, которая начинается с момента поступления контраста (обычно через 10–20 с после внутривенного введения) и продолжается до 30–45-й с медленным равномерным вымыванием ЭКП в венозную фазу (с 35–40-й с до момента полного выведения ЭКП).

Во всех 26 наблюдениях рака щитовидной железы при качественной оценке контрастного усиления отмечалось накопление ЭКП в опухоли в артериальную и венозную фазы с последующим вымыванием в венозную фазу. Чаще мы наблюдали быстрое (61,53% (16) случаев рака щитовидной железы), неоднородное (65,38% (17)) гипо- или изоинтенсивное (46,15 и 30,76% (12 и 8) соответственно) накопление ЭКП в артериальную фазу с быстрым вымыванием в венозную фазу (65,38% (17)) (рис. 1, 2).

В 4 (15,38%) случаях при раке щитовидной железы узлы накапливали ЭКП медленнее неизменной паренхимы, в 6 (23,07%) – сопоставимо с ней. В 2 (7,69%) случаях рака щитовидной железы узлы вымывали ЭКП медленнее, в 7 (26,92%) случаях динамика вымывания ЭКП существенно не отличалась от неизменной паренхимы. В 9 (34,61%) наблюдениях при раке щитовидной железы опухолевый узел характеризовался однородным накоплением ЭКП, 6 (66,7%) из них составили случаи фолликулярного рака щитовидной железы. Гиперинтенсивное контрастное усиление было выявлено в 6 (23,07%) наблюдениях рака щитовидной железы. Нечеткие контуры

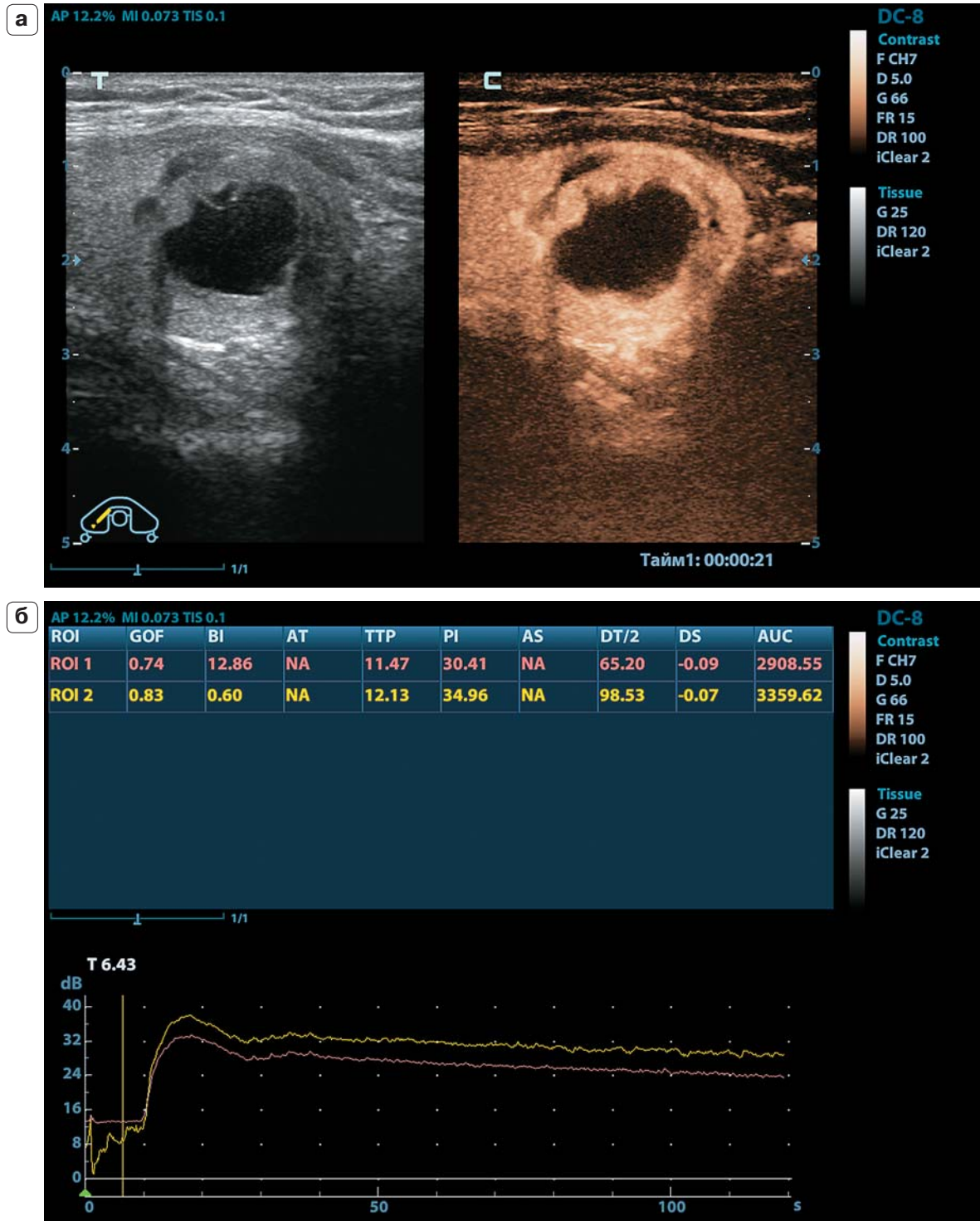


Рис. 1. Папиллярный рак щитовидной железы. Эхограммы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением. Сонобью, 2,4 мл. а – в артериальную фазу наблюдается умеренно неоднородное изоинтенсивное контрастное усиление солидного компонента. б – показатели кривой “время–интенсивность”. ROI розового цвета помещена в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы.

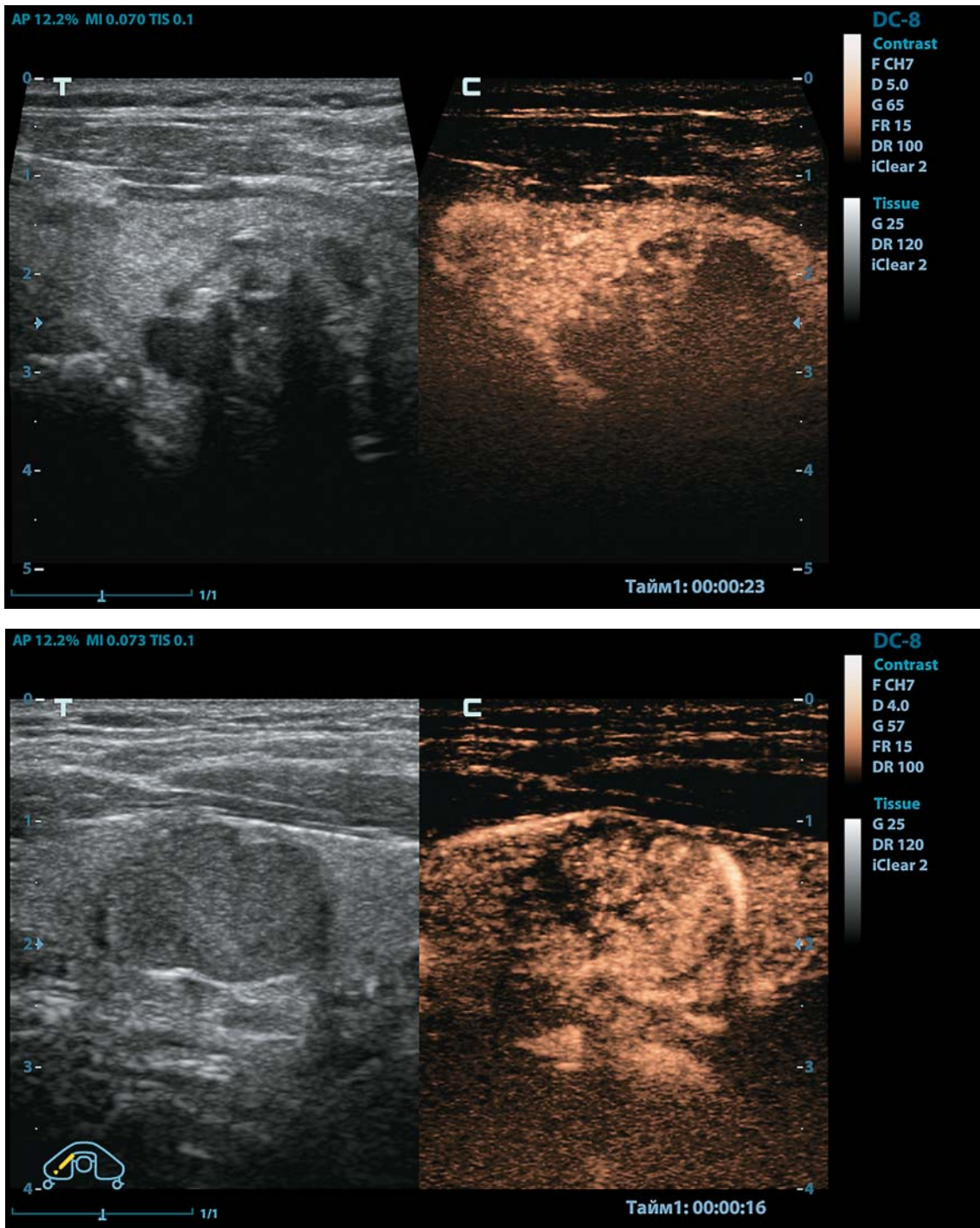


Рис. 2. Папиллярный рак щитовидной железы. Эхограммы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением. Соновью, 2,4 мл. Неоднородное гипоинтенсивное накопление ЭКП узловым образованием.

контрастного усиления были выявлены в 17 (65,38%) случаях рака щитовидной железы. Опухолей щитовидной железы без признаков васкуляризации в режиме ультразвукового исследования с контрастным усилением не выявлено.

Доброкачественные образования щитовидной железы в большинстве случаев характеризовались однородным (29 (78,37%) из 37 случаев), изоинтенсивным контрастным усилением (25 (67,56%)), с четкими контурами (27 (72,97%)), сопоставимым с неизменной паренхимой щитовидной железы по динамике накопления ЭКП в 26 (70,27%) случаях, по динамике вымывания – в 22 (59,45%) (рис. 3).

В 9 случаях (24,32%) доброкачественных узловых образований щитовидной железы контрастное усиление было гиперинтенсивным, 7 (77,8%) из них по результатам морфологического заключения являлись фолликулярными аденомами (рис. 4).

Быстрое накопление ЭКП в артериальную фазу было отмечено в 9 (24,32%) случаях, 6 (66,7%) из них соответствовали фолликулярным аденомам, тогда как замедленное накопление ЭКП было отмечено только в 2 (5,41%) случаях доброкачественных образований щитовидной железы.

Отсутствие контрастного усиления наблюдалось в 3 простых кистах щитовидной железы.

Результаты оценки качественных характеристик контрастного усиления узловых образований щитовидной железы с учетом их морфологического типа представлены в табл. 1.

Эти данные подтверждаются результатами количественного анализа, которые представлены для групп доброкачественной и злокачественной патологии в табл. 2 и 3 и на рис. 5 и 6. Был осуществлен поиск различий между учитываемыми количественными параметрами контрастного усиления в группах злокачественных и доброкачественных образований щитовидной железы с использованием двустороннего t -теста, который позволил выявить статистически значимые различия по TTP , PI и $DT/2$ с уровнем значимости $P < 0,01$, по индексу TTP , индексу PI и индексу $DT/2$ с уровнем значимости $P < 0,05$.

Далее нами были оценены количественные показатели контрастного усиления

(индекс TTP , индекс PI и индекс $DT/2$) с учетом морфологического типа образования в группах злокачественной и доброкачественной патологии (табл. 4–6, рис. 7). Для поиска различий по учитываемым параметрам использовалась методика дисперсионного анализа ($ANOVA$), которая позволила констатировать неравенство внутренних и внешних дисперсий с уровнем значимости $P < 0,01$. С целью детализации характера различий проведена процедура множественных сравнений, с использованием критерия Тьюки для выборок различного объема. Результаты по индексу TTP , индексу PI и индексу $DT/2$ с учетом морфологического заключения представлены в табл. 7–9.

С целью выяснения прогностической значимости каждого из учитываемых индексов применена процедура ROC -анализа. Результаты приведены в табл. 10 и на рис. 8. Выявлено, что информативность индекса TTP и индекса PI в диагностике злокачественных образований щитовидной железы недостаточна, в отличие от индекса $DT/2$. Для рака щитовидной железы характерны значения индекса $DT/2 > 1,03$ (чувствительность – 91,9%, специфичность – 84,6%). В дальнейшем мы планируем продолжение работы для поиска более специфичных критериев.

Необходимо отметить хорошую переносимость ЭКП Соновью. В ходе проведения нашего исследования побочных эффектов, аллергических реакций у пациентов (в том числе с сопутствующей патологией, например, с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хроническим панкреатитом, сахарным диабетом и т.д.) не отмечено.

В результате проведенного исследования отмечены следующие методологические и технические особенности проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением:

– ограниченное время исследования (до 3–5 мин), которое часто делает невозможной оценку нескольких узловых образований (например, расположенных в разных долях щитовидной железы), зон регионарного лимфооттока в течение одного исследования;

– отсутствие стандартизации проведения методики (количество, скорость и место внутривенного введения ЭКП);

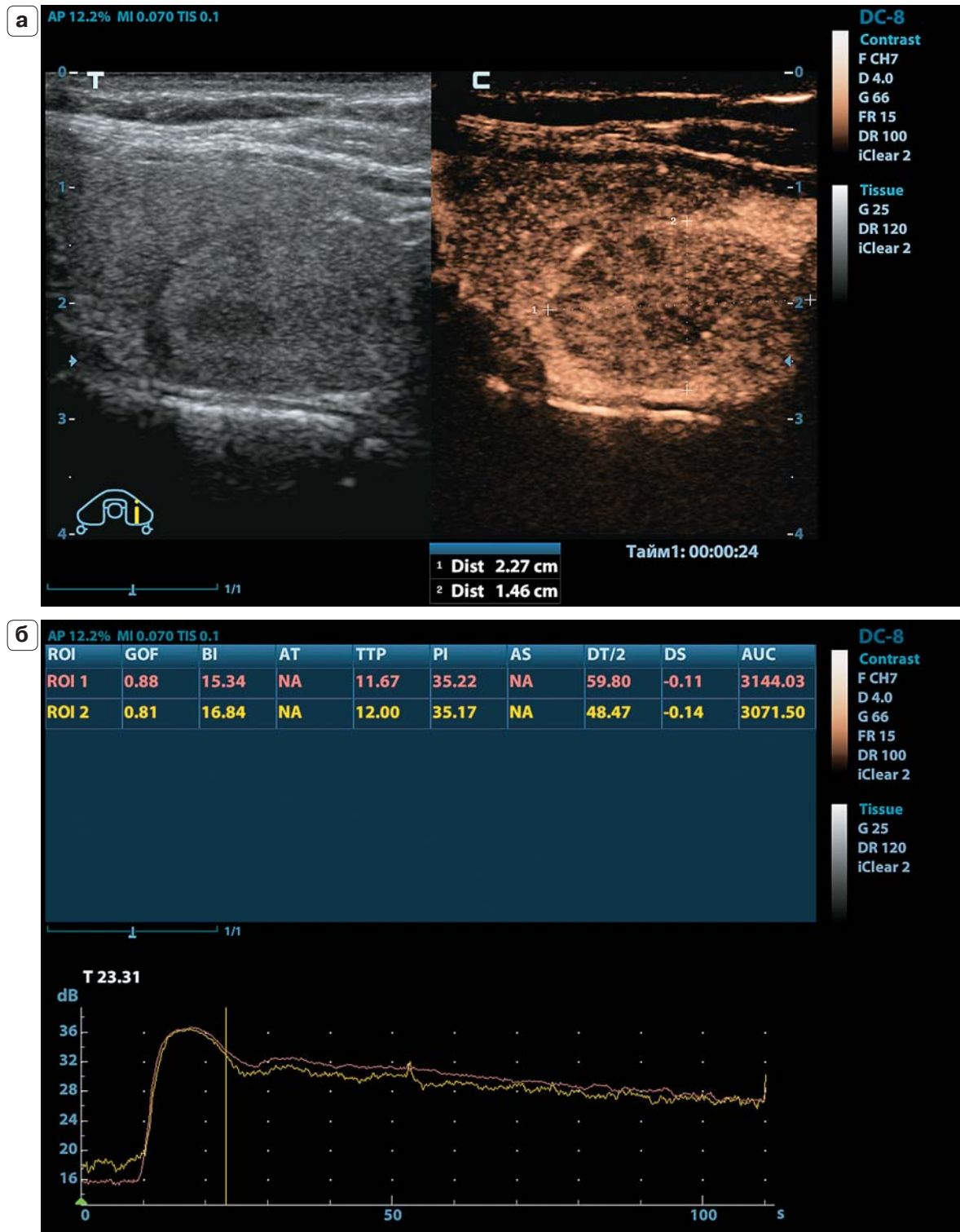


Рис. 3. Коллоидный узел щитовидной железы. Эхограммы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением. Соновью, 2,4 мл. а – периферическое кольцевидное контрастное усиление. б – показатели кривой “время–интенсивность” узла (розовый цвет) и паренхимы щитовидной железы (желтый цвет) существенно не отличаются.

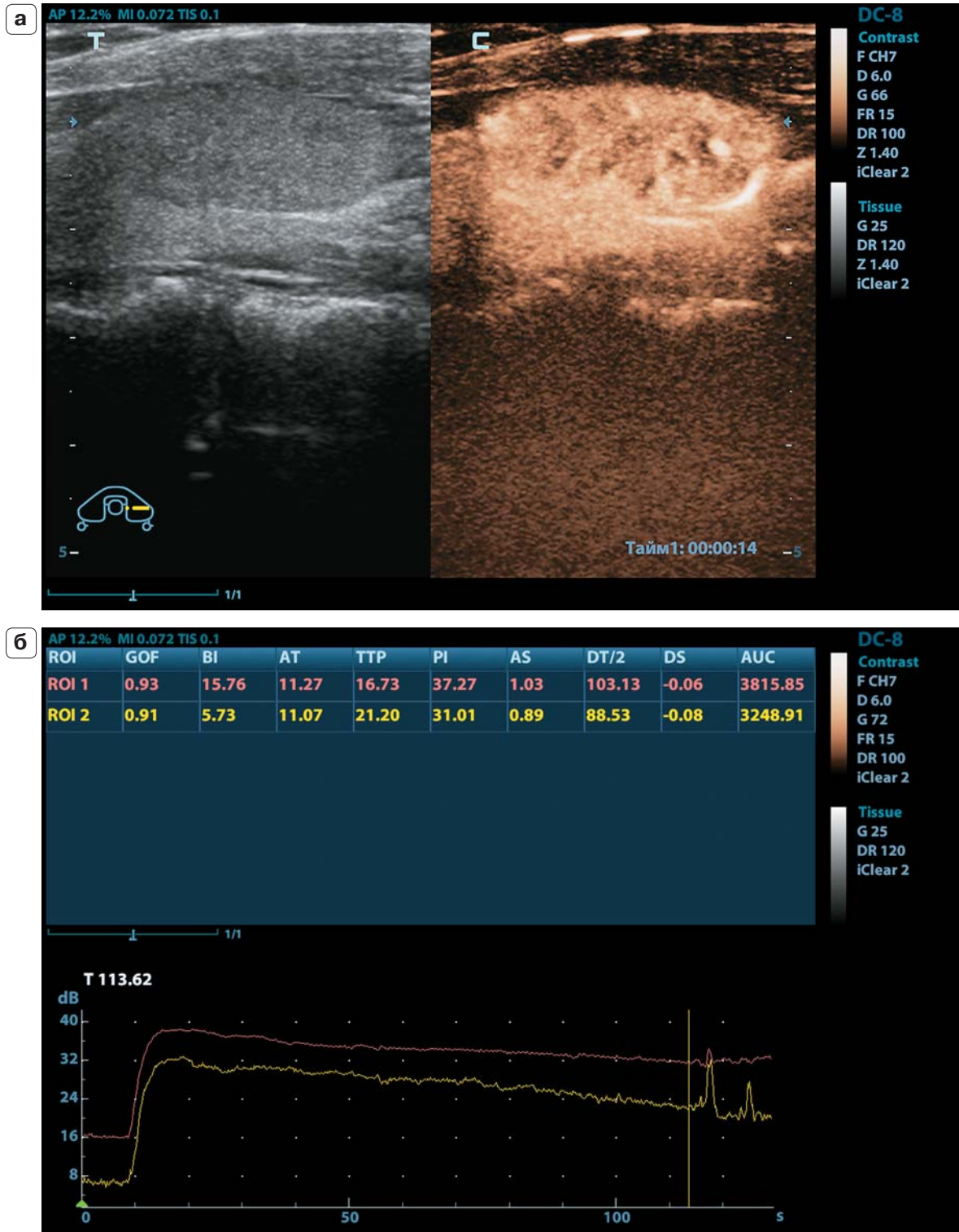


Рис. 4. Фолликулярная аденома щитовидной железы. Эхограммы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением. Соновью, 2,4 мл. а – интенсивное контрастное усиление в артериальную фазу. б – показатели кривой “время–интенсивность”. ROI розового цвета помещена в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы.

Таблица 1. Результаты оценки качественных характеристик контрастного усиления узловых образований щитовидной железы с учетом их морфологического типа

Признаки	Злокачественные образования (n = 26)			Доброкачественные образования (n = 37)		
	Папиллярный РЩЖ (n = 11)	Фолликулярный РЩЖ (n = 9)	Другие формы РЩЖ (n = 6)	Фолликулярная аденома (n = 10)	Узловая гиперплазия (n = 20)	АИТ (n = 7)
Тип контрастного усиления: однородное неоднородное	2	9 (34,61%) 6	1	6	29 (78,37%) 16	7
	9	17 (65,38%) 3	5	4	8 (21,62%) 4	–
Интенсивность контрастного усиления: гиперинтенсивное изонинтенсивное гипоинтенсивное	1	6 (23,07%) 5	–	7	9 (24,32%) 1	1
	3	8 (30,76%) 3	2	3	25 (67,56%) 16	6
	7	12 (46,15%) 1	4	–	3 (8,11%) 3	–
Контуры контрастного усиления: четкие нечеткие	2	9 (34,61%) 6	1	10	27 (72,97%) 17	–
	9	17 (65,38%) 3	5	–	10 (27,02%) 3	7
Скорость накопления ЭКП: быстрое сопоставимое с паренхимой щитовидной железы медленное	6	16 (61,53%) 7	3	6	9 (24,32%) 2	1
	3	6 (23,07%) 2	1	4	26 (70,27%) 16	6
	2	4 (15,38%) –	2	–	2 (5,41%) 2	–
	8	17 (65,38%) 5	4	1	2 (5,41%) –	1
Скорость вымывания ЭКП: быстрое сопоставимое с паренхимой щитовидной железы медленное	2	7 (26,92%) 3	2	2	22 (59,46%) 15	5
	1	2 (7,69%) 1	–	7	13 (35,13%) 5	1

Примечание: РЩЖ – рак щитовидной железы, АИТ – аутоиммунный тиреоидит.

Таблица 2. Описательная статистика по количественным параметрам контрастного усиления (*TTP*, *PI*, *DT/2*) и по их соотношению для доброкачественных образований щитовидной железы ($n = 37$)

Параметры	М	95% CI	Min	Max	σ	m
<i>TTP</i> , с	23,47	22,17–24,77	15,60	28,70	3,89	0,64
<i>PI</i> , дБ	33,95	32,84–35,05	25,60	38,60	3,31	0,55
<i>DT/2</i> , с	80,52	75,99–85,05	49,80	106,00	13,58	2,23
Индекс <i>TTP</i>	1,064	1,025–1,104	0,937	1,427	0,118	0,019
Индекс <i>PI</i>	0,985	0,967–1,001	0,886	1,092	0,051	0,008
Индекс <i>DT/2</i>	0,971	0,948–0,992	0,799	1,094	0,065	0,010

Таблица 3. Описательная статистика по количественным параметрам контрастного усиления (*TTP*, *PI*, *DT/2*) и по их соотношению для злокачественных образований щитовидной железы ($n = 26$)

Параметры	М	95% CI	Min	Max	σ	m
<i>TTP</i> , с	18,50	17,01–19,98	9,00	26,20	3,68	0,72
<i>PI</i> , дБ	29,13	27,31–30,95	22,10	37,20	4,50	0,88
<i>DT/2</i> , с	68,77	62,50–75,04	46,20	110,60	15,52	3,04
Индекс <i>TTP</i>	1,173	1,073–1,271	0,737	1,511	0,244	0,048
Индекс <i>PI</i>	1,073	1,009–1,137	0,839	1,317	0,159	0,031
Индекс <i>DT/2</i>	1,136	1,082–1,191	0,901	1,419	0,134	0,026

Таблица 4. Описательная статистика по индексу *TTP* для различных узловых образований щитовидной железы

Параметры	n	М	95% CI	Min	Max	σ	m
Папиллярный рак	11	1,124	0,930–1,318	0,736	1,511	0,288	0,087
Фолликулярный рак	9	1,257	1,128–1,385	0,965	1,457	0,167	0,055
Другие формы рака	6	1,133	0,861–1,405	0,796	1,444	0,259	0,105
Фолликулярная аденома	10	1,227	1,153–1,301	1,072	1,427	0,102	0,032
Коллоидный узел	20	1,007	0,983–1,031	0,936	1,109	0,051	0,011
Аутоиммунный тиреоидит	7	0,997	0,989–1,005	0,985	1,012	0,009	0,003

Таблица 5. Описательная статистика по индексу *PI* для различных узловых образований щитовидной железы

Параметры	n	М	95% CI	Min	Max	σ	m
Папиллярный рак	11	1,145	1,041–1,249	0,914	1,317	0,154	0,046
Фолликулярный рак	9	0,941	0,872–1,011	0,839	1,107	0,091	0,031
Другие формы рака	6	1,136	0,993–1,280	0,887	1,257	0,136	0,055
Фолликулярная аденома	10	0,930	0,890–0,971	0,886	1,035	0,056	0,017
Коллоидный узел	20	1,006	0,990–1,021	0,956	1,092	0,033	0,007
Аутоиммунный тиреоидит	7	0,998	0,972–1,025	0,942	1,025	0,028	0,010

Таблица 6. Описательная статистика по индексу *DT/2* для различных узловых образований щитовидной железы

Параметры	n	М	95% CI	Min	Max	σ	m
Папиллярный рак	11	1,171	1,062–1,280	0,901	1,419	0,162	0,048
Фолликулярный рак	9	1,093	0,998–1,189	0,936	1,323	0,124	0,041
Другие формы рака	6	1,134	1,055–1,213	1,038	1,227	0,075	0,031
Фолликулярная аденома	10	0,927	0,868–0,986	0,798	1,094	0,082	0,026
Коллоидный узел	20	0,985	0,957–1,012	0,818	1,061	0,058	0,013
Аутоиммунный тиреоидит	7	0,990	0,968–1,012	0,946	1,013	0,023	0,008

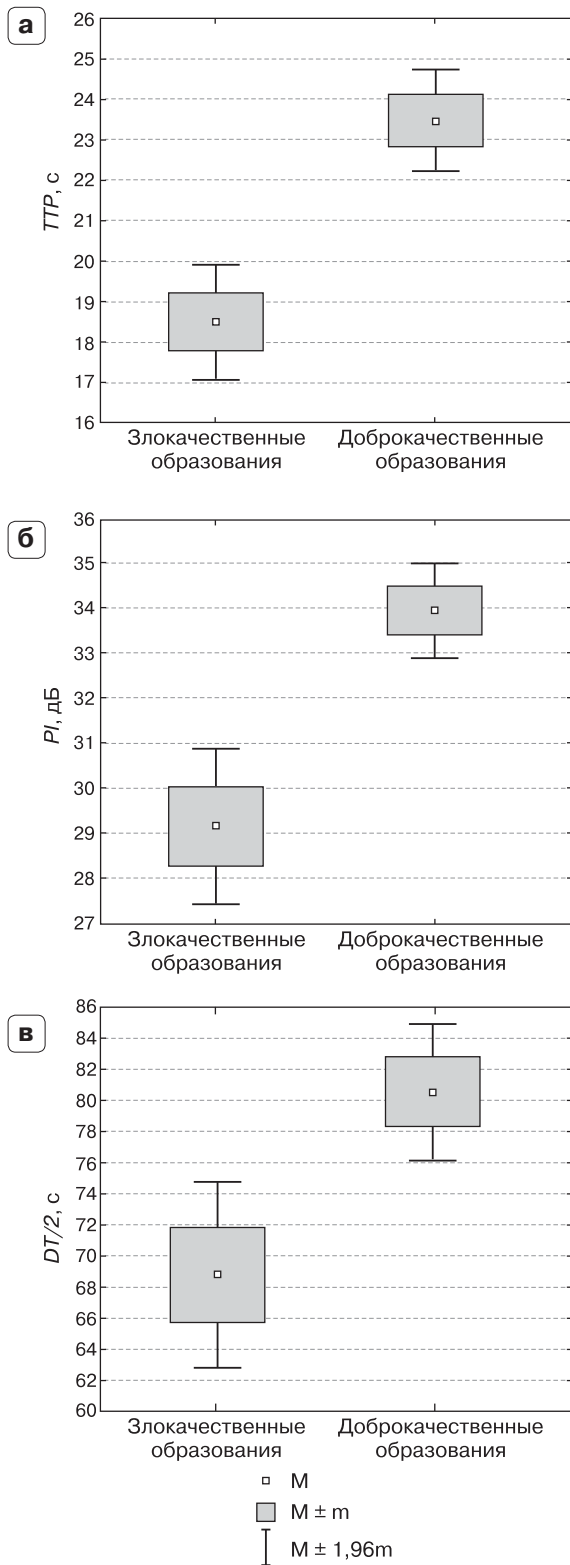


Рис. 5. Разброс средних значений по *TTR* (а), *PI* (б) и *DT/2* (в) в злокачественных и доброкачественных образованиях щитовидной железы.

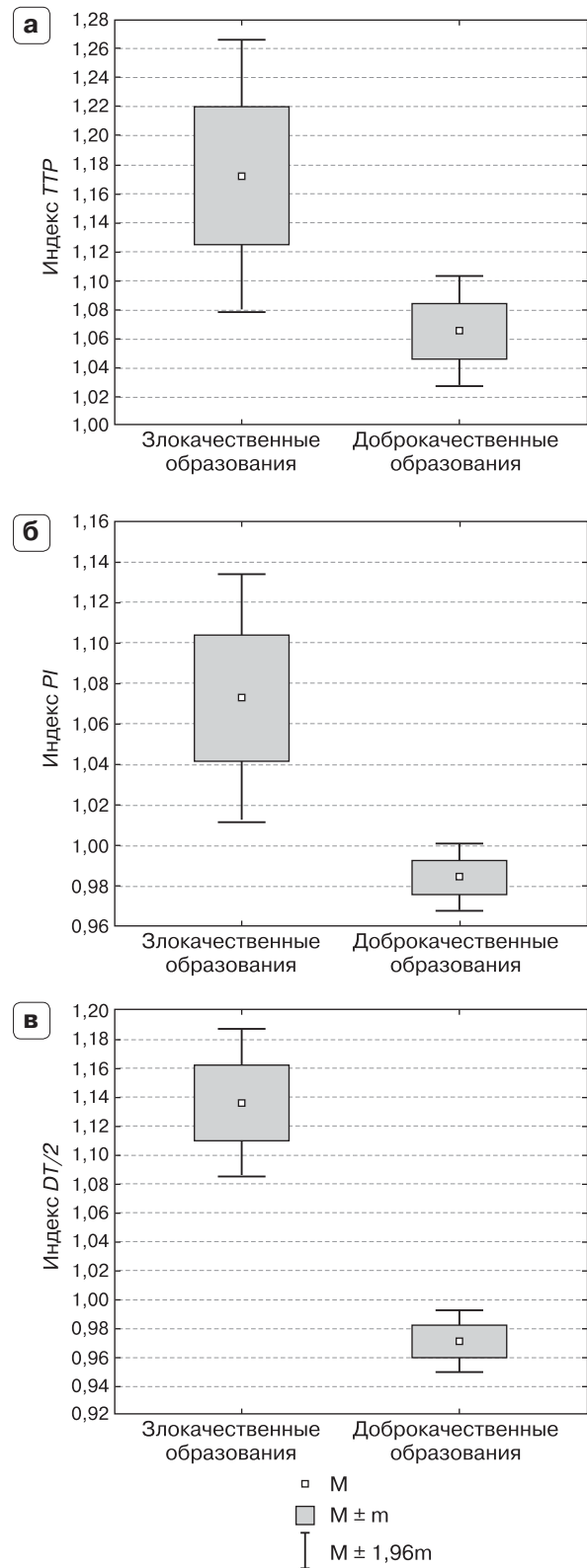


Рис. 6. Разброс средних значений по индексу *TTR* (а), индексу *PI* (б) и индексу *DT/2* (в) в злокачественных и доброкачественных образованиях щитовидной железы.

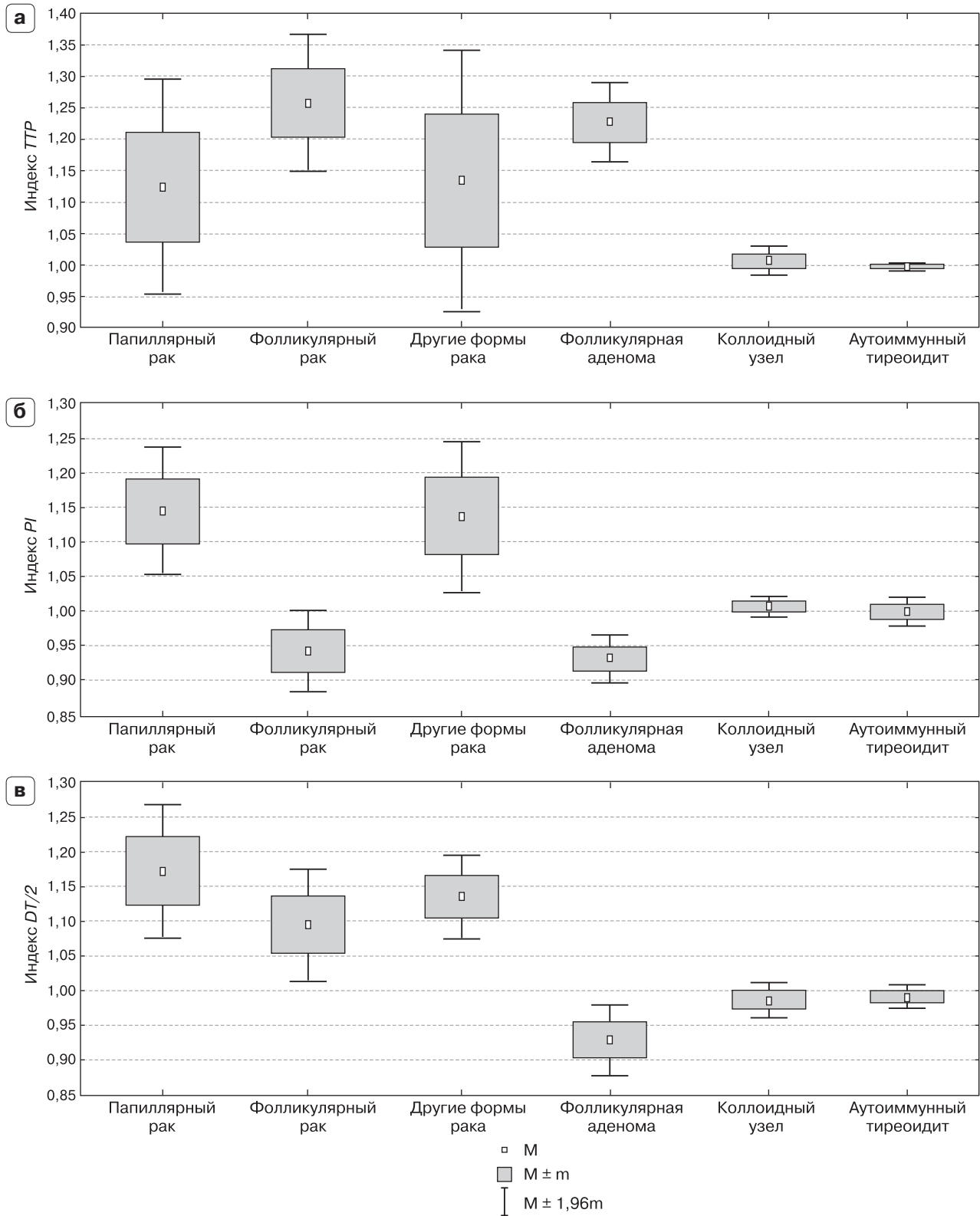


Рис. 7. Разброс средних значений по индексу *TTR* (а), индексу *PI* (б) и индексу *DT/2* (в) в различных злокачественных и доброкачественных образованиях щитовидной железы.

Таблица 7. Результаты множественных сравнений с использованием критерия Тьюки по индексу *TTR* для различных узловых образований щитовидной железы

Группы узловых образований	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Другие формы рака	Фолликулярная аденома	Коллоидный узел	Аутоиммунный тиреоидит
Папиллярный рак	–	0,526	0,999	0,728	0,557	0,700
Фолликулярный рак	0,526	–	0,780	0,998	0,024	0,049
Другие формы рака	0,999	0,780	–	0,921	0,768	0,707
Фолликулярная аденома	0,728	0,998	0,920	–	0,045	0,110
Коллоидный узел	0,557	0,024	0,768	0,045	–	0,999
Аутоиммунный тиреоидит	0,700	0,048	0,707	0,110	0,999	–

Примечание: в ячейках представлен уровень значимости Р. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Таблица 8. Результаты множественных сравнений с использованием критерия Тьюки по индексу *PI* для различных узловых образований щитовидной железы

Группы узловых образований	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Другие формы рака	Фолликулярная аденома	Коллоидный узел	Аутоиммунный тиреоидит
Папиллярный рак	–	0,001	0,999	0,001	0,007	0,036
Фолликулярный рак	0,001	–	0,004	0,999	0,644	0,839
Другие формы рака	0,999	0,004	–	0,003	0,131	0,094
Фолликулярная аденома	0,001	0,999	0,002	–	0,418	0,715
Коллоидный узел	0,007	0,644	0,131	0,418	–	0,999
Аутоиммунный тиреоидит	0,036	0,839	0,094	0,715	0,999	–

Примечание: в ячейках представлен уровень значимости Р. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Таблица 9. Результаты множественных сравнений с использованием критерия Тьюки по индексу *DT/2* для различных узловых образований щитовидной железы

Группы узловых образований	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Другие формы рака	Фолликулярная аденома	Коллоидный узел	Аутоиммунный тиреоидит
Папиллярный рак	–	0,549	0,985	0,001	0,001	0,012
Фолликулярный рак	0,549	–	0,979	0,008	0,187	0,364
Другие формы рака	0,985	0,979	–	0,007	0,103	0,126
Фолликулярная аденома	0,001	0,008	0,007	–	0,774	0,834
Коллоидный узел	0,001	0,187	0,103	0,774	–	0,999
Аутоиммунный тиреоидит	0,012	0,364	0,126	0,834	0,999	–

Примечание: в ячейках представлен уровень значимости Р. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Таблица 10. Показатели информативности индекса TTP , индекса PI и индекса $DT/2$ в диагностике злокачественных образований щитовидной железы

Тесты	Se, %	Sp, %	+LR	-LR	AUC
Индекс $TTP > 1,19$	89,2	53,9	1,9	0,2	0,656
Индекс $PI > 1,10$	100,0	53,9	2,2	0,0	0,627
Индекс $DT/2 > 1,03$	91,9	84,6	6,0	0,1	0,877

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, +LR – отношение правдоподобия положительного теста, -LR – отношение правдоподобия отрицательного теста, AUC – площадь под кривой.

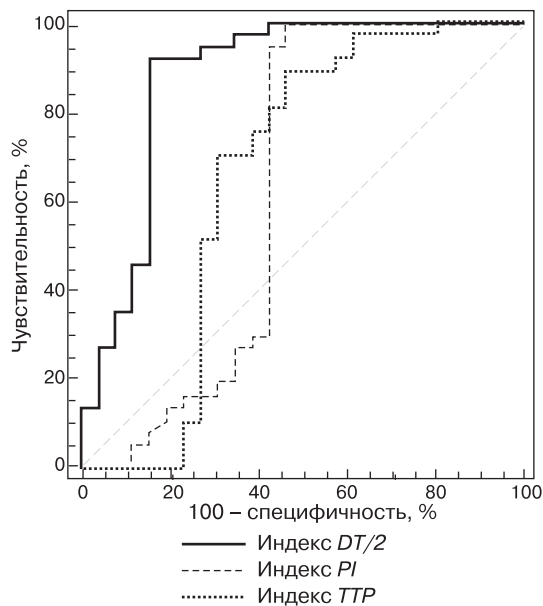


Рис. 8. Графическое представление информативности ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением в диагностике злокачественных образований щитовидной железы.

– большая операторзависимость методики, требующая определенных навыков и опыта исследователя;

– невозможность получения адекватной кривой “время–интенсивность” при неточном соблюдении условий проведения методики (например, при движении пациента, выраженном смещении зоны сканирования), некорректной настройке режимов (время кинопетли, неточная установка фокуса интереса и др.).

ВЫВОДЫ

1) Для доброкачественных образований щитовидной железы характерны следующие качественные признаки: однородное контрастное усиление (78,37%), четкие кон-

туры (72,97%), сопоставимая с паренхимой неизмененной щитовидной железы скорость накопления ЭКП (70,27%). Количественные показатели контрастного усиления для доброкачественных образований щитовидной железы следующие: $TTP - 23,47 \pm 3,89$ с (здесь и далее $M \pm \sigma$), $PI - 33,95 \pm 3,31$ дБ, $DT/2 - 80,52 \pm 13,58$ с, индекс $TTP - 1,064 \pm 0,118$, индекс $PI - 0,985 \pm 0,051$, индекс $DT/2 - 0,971 \pm 0,065$.

2) Для злокачественных образований щитовидной железы характерны следующие качественные признаки: неоднородное контрастное усиление (65,38%), нечеткие контуры (65,38%), быстрое накопление ЭКП в артериальную фазу (61,53%), быстрое вымывание в венозную фазу (65,38%). Количественные показатели контрастного усиления для доброкачественных образований щитовидной железы следующие: $TTP - 18,50 \pm 3,68$ с, $PI - 29,13 \pm 4,50$ дБ, $DT/2 - 68,77 \pm 15,52$ с, индекс $TTP - 1,173 \pm 0,244$, индекс $PI - 1,073 \pm 0,159$, индекс $DT/2 - 1,136 \pm 0,134$.

3) Наиболее оптимальный критерий в диагностике злокачественных образований щитовидной железы – индекс $DT/2 > 1,03$ (чувствительность – 91,9%, специфичность – 84,6%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дикарев А.С. Распространенность злокачественных новообразований щитовидной железы и совершенствование медицинской помощи больным: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 135 с.
2. Weskott Н.-Р. Контрастная сонография / Бремен: УНИ-МЕД АГ, 2014. 284 с.
3. Черешнева Ю.Н., Митьков В.В. Контрастные вещества в ультразвуковой диагностике (обзор литературы) // Ультразвуковая диагностика. 1999. № 2. С. 6–13.
4. Митьков В.В., Садоков В.М., Хитрова А.Н., Черешнева Ю.Н., Краснова Т.В., Митькова М.Д. Неинвазивная доплерографическая диагности-

- ка цирроза печени на основе анализа времени поступления эхоконтрастного вещества в печеночные вены // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 2. С. 14–18.
5. Ding H., Wang W.P., Huang B.J., Wei R.X., He N.A., Qi Q., Li C.L. Imaging of focal liver lesions: low mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue // *J. Ultrasound Med.* 2005. V. 24. No. 3. P. 285–297.
 6. Leen E., Ceccotti P., Kalogeropoulou C., Angerson W.J., Moug S.J., Horgan P.G. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1551–1559.
 7. Strobel D., Seitz K., Blank W., Schuler A., Dietrich C.F., von Herbay A., Friedrich-Rust M., Bernatik T. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) // *Ultraschall Med.* 2009. V. 30. No. 4. P. 376–382.
 8. Tamai H., Takiguchi Y., Oka M., Shingaki N., Enomoto S., Shiraki T., Furuta M., Inoue I., Iguchi M., Yanaoka K., Arii K., Shimizu Y., Nakata H., Shinka T., Sanke T., Ichinose M. Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors // *J. Ultrasound Med.* 2005. V. 24. No. 12. P. 1635–1640.
 9. Park B.K., Kim B., Kim S.H., Ko K., Lee H.M., Choi H.Y. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US // *Eur. J. Radiol.* 2007. V. 61. No. 2. P. 310–314.
 10. Clevert D.A., Minaifar N., Weckbach S., Jung E.M., Stock K., Reiser M., Staehler M. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. V. 39. No. 1–4. P. 171–178.
 11. D'Onofrio M., Gallotti A., Pozzi Mucelli R. Imaging techniques in pancreatic tumors // *Expert Rev. Med. Devices.* 2010. V. 7. P. 257–273.
 12. Kitano M., Kudo M., Maekawa K., Suetomi Y., Sakamoto H., Fukuta N., Nakaoka R., Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography // *Gut.* 2004. V. 53. No. 6. P. 854–859.
 13. Catalano O., Cusati B., Nunziata A., Siani A. Active abdominal bleeding contrast-enhanced sonography // *Abdom. Imaging.* 2006. V. 31. No. 1. P. 9–16.
 14. Valentino M., Serra C., Zironi G., De Luca C., Pavlica P., Barozzi L. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 5. P. 1361–1367.
 15. Pallwein L., Mitterberger M., Gradl J., Aigner F., Horninger W., Strasser H., Bartsch G., zur Nedden D., Frauscher F. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2007. V. 17. No. 1. P. 39–47.
 16. Wink M., Frauscher F., Cosgrove D., Chapelon J.Y., Palwein L., Mitterberger M., Harvey C., Rouviere O., de la Rosette J., Wijkstra H. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer: a multi-centre European research coordination project // *Eur. Urol.* 2008. V. 54. No. 5. P. 982–992.
 17. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A., van Leenders G.J., Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2003. V. 43. No. 2. P. 124–131.
 18. Yuan Z., Quan J., Yunxiao Z., Jian C., Zhu H., Liping G. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parametric imaging in breast tumors // *J. Breast Cancer.* 2013. V. 16. No. 2. P. 208–213.
 19. Saracco A., Szabo B.K., Aspelin P., Leifland K., Wilczek B., Celebioglu F., Axelsson R. Differentiation between benign and malignant breast tumors using kinetic features of real-time harmonic contrast-enhanced ultrasound // *Acta Radiol.* 2012. V. 53. No. 4. P. 382–328.
 20. Котляров П.М., Сенча А.Н., Кашманова А.В., Патрунов Ю.Н., Беляев Д.В., Пеняева Э.И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии молочных желез у женщин и мужчин // *Медицинская визуализация.* 2015. № 2. С. 120–128.
 21. Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г. Контрастное усиление изображения препаратом SonoVue®: пути совершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства // *Медицинская визуализация.* 2015. № 1. С. 115–122.
 22. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А., Кармазановский Г.Г. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата (обзор литературы и первый опыт применения) // *Медицинская визуализация.* 2015. № 1. С. 126–133.
 23. Сенча А.Н., Могутов М.С., Пеняева Э.И. и др. Рак щитовидной железы: ультразвуковая эластография, контрастный ультразвук // *Тезисы IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов “Радиология – 2015”.* М., 2015. С. 224.
 24. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Герасимова В.В., Сафиулина А.А., Рогоза А.Н. Контрастное усиление при ультразвуковом исследовании сосудов: атеросклероз, неспецифический аортоартериит // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015. № 4. С. 33–45.
 25. Spiezia S., Farina R., Cerbone G. Analysis of color Doppler signal intensity variation after Levovist injection: a new approach to the diagnosis of thyroid nodules // *J. Ultrasound Med.* 2001. V. 20. No. 3. P. 223–231.
 26. Ma B.Y., Jin Y., Suntdar P.S., Zhao H.N., Jiang Y., Zhou J.H. Contrast-enhanced ultrasonography findings for papillary thyroid carcinoma and its pathological bases // *Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban.* 2014. V. 45. No. 6. P. 997–1000.
 27. Schleider S., Janke M., Agha A., Schacherer D., Hornung M., Schlitt H.J., Stroszczyński C.,

- Schreyer A.G., Jung E.M. Preoperative differentiation of thyroid adenomas and thyroid carcinomas using high resolution contrast-enhanced ultrasound (CEUS) // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015. V. 61. No. 1. P. 13–22.
28. Zhao R.N., Zhang B., Yang X., Jiang Y.X., Lai X.J., Zhu S.L., Zhang X.Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015. V. 37. No. 1. P. 66–70.
29. Yuan Z., Quan J., Yunxiao Z., Jian C., Zhu H. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solitary thyroid nodules // *J. Cancer Res. Ther.* 2015. V. 11. No. 1. P. 41–45.
30. Zhang B., Jiang Y.X., Liu J.B., Yang M., Dai Q., Zhu Q.L., Gao P. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules // *Thyroid.* 2010. V. 20. No. 1. P. 51–57.
31. Argalia G., De Bernardis S., Mariani D., Abbattista T., Taccaliti A., Ricciardelli L., Faragona S., Gusella P.M., Giuseppetti G.M. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules // *Radiol. Med.* 2002. V. 103. No. 4. P. 407–413.
32. Bartolotta T.V., Midiri M., Galia M., Runza G., Attard M., Savoia G., Lagalla R., Cardinale A.E. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results // *Eur. Radiol.* 2006. V. 16. No. 10. P. 2234–2241.
33. Friedrich-Rust M., Sperber A., Holzer K., Diener J., Grunwald F., Badenhop K., Weber S., Kriemann S., Herrmann E., Bechstein W.O., Zeuzem S., Bojunga J. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010. V. 118. No. 9. P. 602–609.

Value of Contrast Enhanced Ultrasound in Thyroid Cancer Diagnosis

A.N. Sencha¹, M.S. Mogutov¹, Yu.N. Patrunov¹,
E.I. Penyaeva¹, A.V. Kashmanova¹, E.A. Sencha²

¹ Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl

² Scientific Clinical Center, Joint Stock Company "Russian Railways", Moscow

A.N. Sencha – M.D., Ph.D., Head of Radiology Center, Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl. M.S. Mogutov – M.D., Ph.D., Director, Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl. Yu.N. Patrunov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Radiology Center, Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl. E.I. Penyaeva – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Radiology Center, Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl. A.V. Kashmanova – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Radiology Center, Railway Clinic at Yaroslavl station, Joint Stock Company "Russian Railways", Yaroslavl. E.A. Sencha – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Clinical Center, Joint Stock Company "Russian Railways", Moscow.

Contrast enhanced ultrasound examination (SonoVue, Bracco, Italy) was done to 66 patients (23–80 years old) with thyroid nodular lesions. Morphological study confirmed malignant thyroid lesions in 26 patients, benign – in 40 patients. Benign thyroid nodules were characterized by following qualitative signs: homogeneous enhancement (78.37%), well-defined margins (72.97%), and "wash-in" pattern which was compared with surrounding parenchyma (70.27%). Quantitative parameters ($M \pm \sigma$) of contrast enhancement for benign thyroid nodules were as follows: time to peak – 23.47 ± 3.89 sec, peak intensity – 33.95 ± 3.31 dB, descending time / 2 – 80.52 ± 13.58 sec, time to peak index – 1.064 ± 0.118 , peak intensity index – 0.985 ± 0.051 , and descending time / 2 index – 0.971 ± 0.065 . Malignant thyroid nodules were characterized by following qualitative signs: heterogeneous enhancement (65.38%), poorly-defined margins (65.38%), fast "wash-in" in arterial phase (61.53%), and fast "wash-out" in venous phase (65.38%). Quantitative parameters ($M \pm \sigma$) of contrast enhancement for malignant thyroid nodules were as follows: time to peak – 18.50 ± 3.68 sec, peak intensity – 29.13 ± 4.50 dB, descending time / 2 – 68.77 ± 15.52 sec, time to peak index – 1.173 ± 0.244 , peak intensity index – 1.073 ± 0.159 , and descending time / 2 index – 1.136 ± 0.134 . ROC-analysis revealed the best criterion in malignant thyroid tumors diagnosis – descending time / 2 index > 1.03 (sensitivity – 91.9%, specificity – 84.6%).

Key words: contrast enhanced ultrasound (CEUS), ultrasound contrast agent (UCA), time intensity curve, wash-in, wash-out, malignant thyroid lesions, benign thyroid lesions.