

Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы

Е.А. Сенча¹, А.Н. Сенча², Э.И. Пеняева³,
Ю.Н. Патрунов³, М.Д. Митькова⁴, В.В. Митьков⁴

¹ ФГБУ “9 лечебно-диагностический центр” Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль

⁴ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

154 узловые образования щитовидной железы были оценены при использовании количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением. Папиллярный рак верифицирован в 64 случаях, фолликулярный рак – в 9, фоллику-

лярная аденома – в 56, коллоидный узел – в 12, узел при аутоиммунном тиреоидите – в 13. Ультразвуковое исследование проводили на сканере DC-8 (Mindray, Китай) с использованием линейного мультисекторного датчика (7,5–15,0 МГц)

Е.А. Сенча – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “9 лечебно-диагностический центр” Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва. А.Н. Сенча – д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Э.И. Пеняева – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики центра лучевой диагностики НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль. Ю.Н. Патрунов – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики центра лучевой диагностики НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль. М.Д. Митькова – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.В. Митьков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 119146 г. Москва, Комсомольский проспект, д. 13а, 9 лечебно-диагностический центр, отделение ультразвуковой диагностики. Сенча Екатерина Александровна. Тел.: +7 (916) 044-22-87. E-mail: sencha.ekaterina@gmail.com

в специализированном режиме с низким механическим индексом ($<0,10$). В качестве ультразвукового контрастного препарата был применен Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) в дозировке 2,4 мл. На этапе постобработки выполнялся количественный анализ с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера ContrastQA. Анализ кривой “время–интенсивность” осуществляли по следующим количественным параметрам: время до пика интенсивности (TPI) (с), пик интенсивности (PI) (дБ), время полувыведения ($DT/2$) (с), скорость снижения контрастирования за 30 с после пика интенсивности (DV) (дБ/с). Количественные параметры были получены для узловых образований и прилегающей паренхимы щитовидной железы без очаговых изменений. По ним были рассчитаны соответствующие индексы и разница: индекс TPI ($TPI_{\text{паренхима}} / TPI_{\text{узел}}$), индекс PI ($PI_{\text{паренхима}} / PI_{\text{узел}}$), индекс $DT/2$ ($DT/2_{\text{паренхима}} / DT/2_{\text{узел}}$), индекс DV ($DV_{\text{паренхима}} / DV_{\text{узел}}$), разница DV ($DV_{\text{паренхима}} - DV_{\text{узел}}$). Статистически значимые различия между группами злокачественных и доброкачественных образований были выявлены по следующим параметрам: $PI_{\text{узел}}$, $PI_{\text{паренхима}}$, $DT/2_{\text{узел}}$, индекс $DT/2$, $DV_{\text{узел}}$, индекс DV, разница DV ($P \leq 0,05$). Наиболее информативными показателями в диагностике рака щитовидной железы оказались индекс $DT/2$, индекс DV и разница DV. Тест “индекс $DT/2 > 1,028$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 86,1%, специфичностью 85,2%, предсказательной

ценностью положительного теста 87,7%, предсказательной ценностью отрицательного теста 83,4%, площадью под кривой 0,872. Тест “индекс $DV \leq 0,895$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,840. Тест “разница $DV \leq -0,020$ дБ/с – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,842. Диагностически значимые тесты для дифференциации отдельных нозологических форм с использованием количественного анализа ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением не выявлены.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), количественный анализ КУУЗИ, Соновью, кривая “время–интенсивность”, рак щитовидной железы.

Цитирование: Сенча Е.А., Сенча А.Н., Пеняева Э.И., Патрунов Ю.Н., Митькова М.Д., Митьков В.В. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 2. С. 12–26.

ВВЕДЕНИЕ

В эндокринной патологии болезни щитовидной железы занимают второе место по распространенности [1]. Патология щитовидной железы встречается у 8–20% взрослого населения земного шара, в эндемических очагах этот показатель превышает 50% [2].

Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют 1–3% в структуре онкологической патологии, отмечается повсеместная тенденция роста показателя забо-

леваемости раком щитовидной железы [3]. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком щитовидной железы на 100 000 населения в разных частях мира варьируются от 0,8 до 5,0 для мужчин и от 1,9 до 19,4 для женщин [4].

Распространенность злокачественных образований щитовидной железы в Российской Федерации в 2016 г. составила 105,8 на 100 000 населения (в 2006 г. – 66,3 на 100 000), диагноз “рак щитовидной железы” (код МКБ – C73) зарегистрирован

у 12 038 пациентов [5]. Заболеваемость раком щитовидной железы растет преимущественно за счет выявления микрокарцином [3, 6].

Ультразвуковое исследование является первым звеном в инструментальном диагностическом алгоритме при исследовании щитовидной железы [7]. Наряду с оценкой расположения щитовидной железы, определением линейных размеров и объема органа перед врачом ультразвуковой диагностики стоят задачи анализа состояния паренхимы щитовидной железы, детализации характера поражения, оценки состояния окружающих органов, зон лимфатического оттока, определения диагностической тактики дообследования, предположения оптимальной формы и корректных сроков мониторинга [1, 7].

Развитие новых технологий ультразвуковой диагностики направлено преимущественно в сторону повышения качества визуализации изображения для более ранней и точной дифференциальной диагностики очаговых образований [8, 9]. В настоящее время имеется большое количество преимущественно зарубежных научных публикаций, посвященных ультразвуковому исследованию щитовидной железы с контрастным усилением (КУУЗИ) и указывающих на перспективность применения ультразвуковых контрастных препаратов в дифференциальной диагностике очаговых образований щитовидной железы [10–20]. Однако европейские и азиатские исследователи разноречивы по группам и методам анализа, особенностям научного поиска и результатам КУУЗИ. В большинстве работ оцениваются только качественные характеристики контрастирования [21–25]. Многими авторами отмечается необходимость совершенствования методики, определения количественных критериев различных образований [26–28]. В последних рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов отмечено, что в настоящее время КУУЗИ находится на этапе активного научного исследования и не может быть рекомендовано для рутинной клинической практики [29].

Научных публикаций, анализирующих результаты количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным

усилением в диагностике тиреоидной патологии, в отечественной литературе практически нет [30]. Определение реального места КУУЗИ щитовидной железы в практическом диагностическом процессе требует продолжения работы в этом направлении.

Цель исследования – выявление наиболее информативных количественных показателей КУУЗИ для дифференциальной диагностики различных видов очаговых образований щитовидной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты ретроспективного сопоставления данных ультразвуковых заключений с результатами цитологического и гистологического исследований, проведенных в период с декабря 2014 по сентябрь 2016 г. КУУЗИ щитовидной железы проведено 154 пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы в возрасте от 21 до 76 лет. Среди пациентов было 132 (85,7%) женщины, 22 (14,3%) мужчины. Гендерное соотношение составляло 6 : 1.

Все 73 пациента с раком щитовидной железы прооперированы в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически. Среди них папиллярный рак выявлен у 64 (87,7%), фолликулярный – у 9 (12,3%) пациентов.

74 пациента с доброкачественными образованиями щитовидной железы также получили хирургическое лечение в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически. 7 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы получили амбулаторное лечение, диагноз верифицирован по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и цитологического исследования. Среди 81 пациента с доброкачественной патологией щитовидной железы фолликулярная аденома выявлена у 56 (69,1%), коллоидные узлы – у 12 (14,8%), аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием – у 13 (16,0%) пациентов.

КУУЗИ проводили на сканере DC-8 (Mindray, Китай) с использованием линейного мультисекторного датчика, работающего в диапазоне частот 7,5–15,0 МГц, в специализированном режиме с низким

механическим индексом ($<0,10$). В качестве ультразвукового контрастного препарата был применен Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) в дозировке 2,4 мл.

Предварительно в каждом случае было получено письменное согласие пациента на проведение процедуры ультразвукового контрастирования. Форма информированного согласия и протокол клинического исследования были утверждены согласно нормативным требованиям лечебного учреждения. Выполнение данной работы одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Всем 154 пациентам было проведено предварительное мультипараметрическое ультразвуковое исследование щитовидной железы с применением серошкальной эхографии (В-режим), цветокодированной доплерографии, импульснoволновой доплерографии, компрессионной эластографии. Оценивались количество и расположение очагов. В случаях, когда у пациента определялось более одного образования в щитовидной железе, для проведения КУУЗИ выбиралось наиболее удобное для сканирования образование или образование, планирующееся к пункционной биопсии. Определялась оптимальная плоскость сканирования очага при его хорошей визуализации и отсутствии артефактов.

Процедура КУУЗИ проводилась в условиях чистой перевязочной при соблюдении единых требований асептики для проведения малоинвазивных манипуляций. Ультразвуковой контрастный препарат вводился внутривенно болюсно через периферический венозный катетер 20G в кубитальную вену с последующим введением 5 мл 0,9% -го раствора NaCl. Одновременно с введением Соновью начинались отсчет времени и запись кинопетли до полного вымывания Соновью из образования (не менее 130 с). Проводилась обязательная запись видеопетли (архивирование).

На этапе постобработки выполнялся количественный анализ с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера ContrastQA. К анализу были приняты сегменты кинопетли от момента введения Соновью в венозное русло до момента его

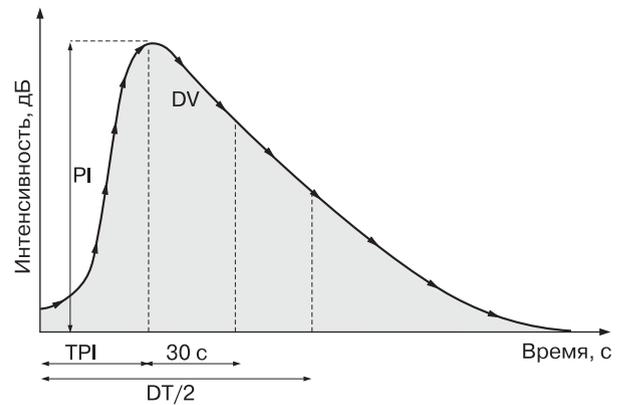


Рис. 1. Кривая «время–интенсивность». Пояснение в тексте.

полного вымывания (не менее 130 с) (объект интереса находился в зоне сканирования все время проведения исследования). Результат оценки был представлен кривой «время–интенсивность» (рис. 1), параметры кривой автоматически отображались на экране прибора в виде табличных данных.

Анализ проводился по следующим количественным параметрам:

1) время до пика интенсивности (TPI (*time to peak intensity*)) (с) – время, за которое интенсивность контрастирования достигает максимума;

2) пик интенсивности (PI (*peak intensity*)) (дБ) – максимум интенсивности контрастирования;

3) время полувыведения (DT/2 (*descending time/2*)) (с) – время, за которое интенсивность контрастирования снижается до половины максимума;

4) скорость снижения контрастирования за 30 с после пика интенсивности (DV (*descending velocity*)) (дБ/с).

Количественные параметры КУУЗИ на основе анализа кривой «время–интенсивность» были получены для узловых образований и прилегающей паренхимы щитовидной железы без очаговых изменений. По ним были рассчитаны соответствующие индексы и разница.

1) Индекс TPI (TPI_{паренхима} / TPI_{узел}).

2) Индекс PI (PI_{паренхима} / PI_{узел}).

3) Индекс DT/2 (DT/2_{паренхима} / DT/2_{узел}).

4) Индекс DV (DV_{паренхима} / DV_{узел}).

5) Разница DV (DV_{паренхима} – DV_{узел}).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при использовании программ Statistica (версия 12.5) и MedCalc (версия 15.8) в среде Windows. Количественные параметры представлены в виде медианы, среднего значения, стандартного отклонения, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5-го перцентилей, минимального и максимального значений. Для оценки достоверности различий использовали непараметрические критерии. Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$. В процессе работы использовалась процедура ROC-анализа с представлением пороговых значений наиболее информативных количественных параметров и указанием их чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного теста, предсказательной ценности отрицательного теста и площади под кривой (*area under curve*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана среднего размера злокачественных образований составила 16,0 мм, 25–75-й процентиля – 11,0–28,5 мм; доброкачественных образований – 27,0 и 16,0–35,0 мм соответственно. Количественные параметры КУУЗИ в группах злокачественных ($n = 73$) и доброкачественных ($n = 81$) образований щитовидной железы представлены в табл. 1 и 2. Статистически значимые различия между обеими группами были выявлены по следующим параметрам: PУзел, PПаренхима, DT/2узел, индекс DT/2, DVузел, индекс DV, разница DV ($P \leq 0,05$).

Однако при проведении ROC-анализа не все указанные количественные параметры дают высокие показатели информативности. Для диагностики злокачественных образований щитовидной железы наиболее информативными оказались: индекс DT/2, индекс DV, разница DV.

Тест “индекс $DT/2 > 1,028$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 86,1%, специфичностью 85,2%, предсказательной ценностью положительного теста 87,7%, предсказательной ценностью отрицательного теста 83,4%, площадью под кривой 0,872 (рис. 2).

Тест “индекс $DV \leq 0,895$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,840 (рис. 3).

Тест “разница $DV \leq -0,020$ дБ/с – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,842 (рис. 4).

Количественные параметры КУУЗИ в подгруппах папиллярного ($n = 64$) и фолликулярного ($n = 9$) рака щитовидной железы представлены в табл. 3 и 4. Статистически значимые различия между обеими подгруппами были выявлены по следующим параметрам: индекс TPI, PУзел, индекс DV ($P \leq 0,05$).

При проведении ROC-анализа ни один из указанных выше количественных параметров не дает адекватные показатели информативности при дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Однако необходимо отметить малочисленность подгруппы фолликулярного рака щитовидной железы, что является ограничением нашего исследования и требует продолжения исследования в этом направлении.

Количественные параметры КУУЗИ в подгруппах фолликулярной аденомы ($n = 56$), коллоидных узлов ($n = 12$) и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием ($n = 13$) представлены в табл. 5–7. Статистически значимые различия были выявлены по следующим параметрам: TPIузел, TPIпаренхима, индекс TPI, PУзел, PПаренхима, индекс PI, индекс DT/2 ($P \leq 0,05$).

Однако при проведении ROC-анализа ни один из указанных выше количественных параметров не дает адекватные показатели информативности при дифференциальной диагностике различных доброкачественных образований. Также ограничивает анализ малочисленность подгрупп коллоидных узлов и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием.

Таблица 1. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в группе доброкачественных образований щитовидной железы (n = 81)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное значение	Максимальное значение
ТРІузел, с	20,500	21,168	3,064	19,275–22,400	16,010–27,732	14,600	28,600
ТРІпаренхима, с	22,400	22,743	3,192	20,175–24,600	17,915–30,148	16,200	31,400
Индекс ТРІ	1,070	1,077	0,069	1,025–1,127	0,962–1,211	0,953	1,274
РІузел, дБ	33,500	32,907	3,146	30,200–35,250	26,452–37,912	25,200	39,200
РІпаренхима, дБ	31,100	30,869	2,011	29,200–32,250	26,482–34,200	25,400	36,100
Индекс РІ	0,922	0,942	0,062	0,901–0,982	0,844–1,068	0,824	1,147
DT/2узел, с	76,500	78,164	16,272	68,000–88,875	46,725–109,425	39,000	121,000
DT/2паренхима, с	75,000	74,044	14,734	64,525–83,000	46,100–104,425	36,000	117,000
Индекс DT/2	0,961	0,953	0,090	0,904–1,013	0,790–1,111	0,752	1,314
DVузел, дБ/с	0,130	0,131	0,026	0,110–0,150	0,080–0,175	0,070	0,180
DVпаренхима, дБ/с	0,140	0,144	0,078	0,110–0,160	0,090–0,180	0,080	0,800
Индекс DV	1,000	1,134	0,785	0,943–1,106	0,793–1,455	0,769	1,460
Разница DV, дБ/с	0,000	0,013	0,079	–0,010–0,013	–0,030–0,050	–0,030	0,700

Примечание: жирным шрифтом выделены параметры, которые достоверно различаются при сравнении с группой злокачественных образований щитовидной железы при $P \leq 0,05$.

Таблица 2. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в группе злокачественных образований щитовидной железы (n = 73)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное значение	Максимальное значение
ТРІузел, с	22,300	21,948	3,272	19,550–23,725	15,353–28,937	13,600	29,300
ТРІпаренхима, с	23,100	23,260	3,241	21,250–25,125	17,763–31,200	16,800	32,100
Индекс ТРІ	1,090	1,070	0,129	1,016–1,131	0,796–1,298	0,736	1,497
РІузел, дБ	31,800	31,615	2,550	29,825–33,500	26,732–36,335	25,400	37,200
РІпаренхима, дБ	29,600	29,897	2,438	28,475–31,250	25,795–35,610	24,500	38,000
Индекс РІ	0,929	0,950	0,092	0,897–0,996	0,813–1,183	0,790	1,242
DT/2узел, с	62,000	62,493	9,778	55,000–69,000	45,975–84,025	37,000	86,000
DT/2паренхима, с	69,000	69,438	11,048	61,000–76,500	51,000–93,675	50,000	94,000
Индекс DT/2	1,129	1,119	0,133	1,052–1,190	0,816–1,392	0,739	1,405
DVузел, дБ/с	0,170	1,151	0,029	0,150–0,190	0,110–0,230	0,100	0,230
DVпаренхима, дБ/с	0,140	0,137	0,022	0,120–0,160	0,093–0,170	0,090	0,170
Индекс DV	0,818	0,830	0,202	0,722–0,941	0,534–1,327	0,524	1,364
Разница DV, дБ/с	–0,030	–0,014	0,031	–0,050–0,010	–0,097–0,037	–0,100	0,040

Примечание: жирным шрифтом выделены параметры, которые достоверно различаются при сравнении с группой доброкачественных образований щитовидной железы при $P \leq 0,05$.

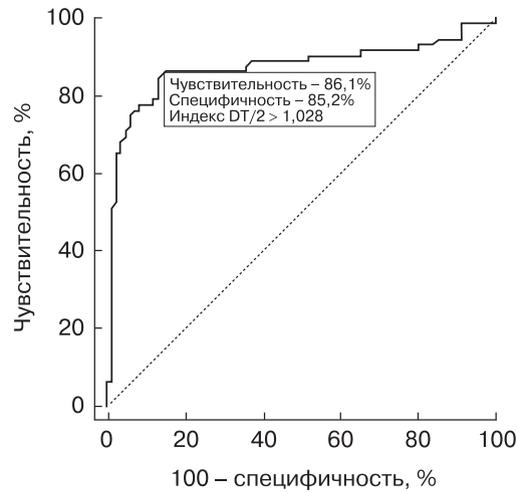


Рис. 2. ROC-кривая по параметру индекс DT/2 для диагностики рака щитовидной железы.

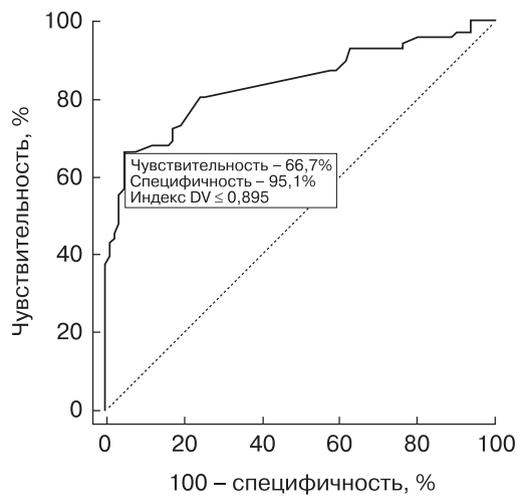


Рис. 3. ROC-кривая по параметру индекс DV для диагностики рака щитовидной железы.

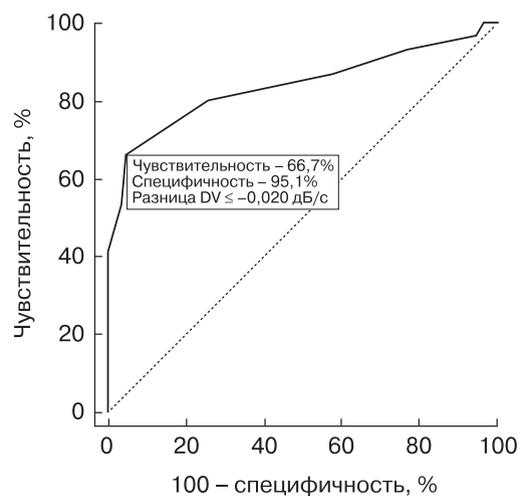


Рис. 4. ROC-кривая по параметру разница DV для диагностики рака щитовидной железы.

Таблица 3. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в подгруппе папиллярного рака (n = 64)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное значение	Максимальное значение
ТРІузел, с	22,400	22,030	3,265	19,550–24,150	14,970–28,580	13,600	29,100
ТРІпаренхима, с	22,650	23,000	3,233	20,450–25,000	17,650–31,050	16,800	32,100
Индекс ТРІ	1,078	1,053	0,117	0,999–1,126	0,787–1,234	0,736	1,258
РІузел, дБ	31,350	31,189	2,400	29,450–33,100	26,710–36,100	25,400	37,200
РІпаренхима, дБ	29,500	29,586	2,249	28,300–31,000	25,660–33,590	24,500	38,000
Индекс РІ	0,929	0,953	0,095	0,896–1,010	0,818–1,184	0,790	1,242
DT/2узел, с	64,000	63,203	9,961	56,000–69,500	45,300–84,700	37,000	86,000
DT/2паренхима, с	69,000	69,531	11,335	61,000–77,000	51,100–93,900	50,000	94,000
Индекс DT/2	1,118	1,108	0,134	1,050–1,184	0,816–1,380	0,739	1,405
DVузел, дБ/с	0,170	0,167	0,029	0,150–0,185	0,110–0,227	0,100	0,230
DVпаренхима, дБ/с	0,145	0,138	0,022	0,120–0,160	0,091–0,170	0,090	0,170
Индекс DV	0,842	0,850	0,201	0,744–0,941	0,566–1,353	0,535	1,364
Разница DV, дБ/с	-0,020	-0,025	0,029	-0,030–0,010	-0,087–0,040	-0,090	0,040

Таблица 4. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в подгруппе фолликулярного рака (n = 9)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	Минимальное значение	Максимальное значение
ТРІузел, с	21,000	21,367	3,457	19,200–22,400	17,600	29,300
ТРІпаренхима, с	24,700	25,111	2,797	23,125–26,425	22,500	31,200
Индекс ТРІ	1,165	1,190	0,150	1,084–1,270	1,004	1,497
РІузел, дБ	34,600	34,644	1,183	33,800–35,450	32,900	36,400
РІпаренхима, дБ	31,500	32,111	2,717	30,500–34,275	27,400	36,000
Индекс РІ	0,911	0,926	0,064	0,893–0,990	0,811	1,009
DT/2узел, с	56,000	57,444	6,821	53,500–60,250	49,000	70,000
DT/2паренхима, с	67,000	68,778	9,284	63,750–76,750	51,000	81,000
Индекс DT/2	1,196	1,198	0,102	1,133–1,246	1,041	1,397
DVузел, дБ/с	0,190	0,194	0,019	0,180–0,210	0,170	0,230
DVпаренхима, дБ/с	0,140	0,132	0,021	0,118–0,140	0,100	0,170
Индекс DV	0,700	0,689	0,147	0,567–0,747	0,524	1,000
Разница DV, дБ/с	-0,060	-0,062	0,031	-0,090–0,048	-0,100	0,000

Таблица 5. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в подгруппе фолликулярной аденомы (n = 56)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное значение	Максимальное значение
TRУзел, с	20,300	20,855	3,061	18,750–22,100	15,680–27,520	14,600	28,600
TRПаренхима, с	22,600	23,077	3,236	20,750–24,600	18,000–30,320	16,200	31,400
Индекс TR	1,110	1,109	0,058	1,068–1,152	1,016–1,224	0,990	1,274
RUзел, дБ	34,700	33,989	2,653	32,400–35,900	28,490–38,750	27,500	39,200
RPаренхима, дБ	31,400	31,313	1,930	30,450–32,700	27,380–34,390	25,400	36,100
Индекс R	0,918	0,924	0,052	0,888–0,949	0,841–1,037	0,824	1,041
DT/2узел, с	80,000	80,125	17,589	69,000–93,000	41,700–112,000	39,000	121,000
DT/2паренхима, с	76,000	74,502	16,109	66,000–82,500	43,200–107,100	36,000	117,000
Индекс DT/2	0,940	0,936	0,100	0,864–0,987	0,784–1,141	0,752	1,314
DVузел, дБ/с	0,130	0,127	0,028	0,100–0,150	0,079–0,180	0,070	0,180
DVпаренхима, дБ/с	0,140	0,148	0,092	0,120–0,160	0,089–0,242	0,080	0,800
Индекс DV	1,077	1,209	0,936	1,000–1,161	0,797–2,110	0,769	1,460
Разница DV, дБ/с	0,010	0,021	0,094	0,000–0,020	0,030–0,115	–0,030	0,700

Таблица 6. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в подгруппе коллоидных узлов (n = 12)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	Минимум	Максимум
TRУзел, с	24,100	24,050	2,848	21,550–26,750	19,800	28,100
TRПаренхима, с	24,000	24,275	2,628	22,250–26,200	20,200	29,000
Индекс TR	1,015	1,011	0,032	0,992–1,026	0,953	1,068
RUзел, дБ	31,800	31,575	3,025	29,750–33,200	26,500	36,400
RPаренхима, дБ	31,650	31,175	1,572	29,650–32,550	28,600	32,900
Индекс R	1,003	0,993	0,080	0,908–1,026	0,893	1,147
DT/2узел, с	80,600	78,400	11,781	73,850–86,400	55,600	92,400
DT/2паренхима, с	80,850	76,950	11,044	70,850–84,850	56,900	90,200
Индекс DT/2	0,988	0,983	0,042	0,954–1,014	0,910	1,045
DVузел, дБ/с	0,135	0,135	0,021	0,115–0,150	0,110	0,170
DVпаренхима, дБ/с	0,115	0,126	0,024	0,110–0,150	0,100	0,160
Индекс DV	0,926	0,930	0,067	0,909–1,000	0,786	1,000
Разница DV, дБ/с	–0,010	–0,009	0,009	0,010–0,000	–0,030	0,000

Таблица 7. Описательная статистика по количественным параметрам КУУЗИ в подгруппе аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием (n = 13)

Параметры	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	25–75-й проценти	Минимум	Максимум
TRУзел, с	19,800	19,854	1,245	19,125–20,525	17,600	22,300
TRПаренхима, с	20,000	19,892	1,396	19,075–20,375	17,600	23,000
Индекс TRI	1,014	1,002	0,028	0,970–1,026	0,957	1,034
RIУзел, дБ	29,300	29,47692	2,313	28,375–31,250	25,200	33,800
RIПаренхима, дБ	28,800	28,677	1,186	28,475–29,225	25,800	30,500
Индекс RI	0,980	0,976	0,045	0,947–1,022	0,902	1,027
DT/2Узел, с	68,600	69,500	10,984	63,050–72,725	56,300	98,300
DT/2Паренхима, с	68,100	69,392	10,644	60,850–73,900	59,200	96,500
Индекс DT/2	1,008	1,000	0,041	0,977–1,026	0,930	1,085
DVУзел, дБ/с	0,150	0,145	0,018	0,130–0,160	0,120	0,170
DVПаренхима, дБ/с	0,150	0,145	0,021	0,130–0,160	0,110	0,180
Индекс DV	1,000	0,998	0,051	0,985–1,015	0,917	1,077
Разница DV, дБ/с	0,000	0,000	0,007	–0,003–0,003	–0,010	0,100

ОБСУЖДЕНИЕ

Опухолевый ангиогенез напрямую зависит от вазогенного эндотелиального фактора роста опухоли, который способствует формированию аномальной сосудистой сети, питающей растущую опухоль. КУУЗИ позволяет визуализировать дезорганизованность сосудистого рисунка, штопороподобный ход интранодулярных и перинодулярных сосудов, разрозненность их пространственного расположения (активно васкуляризированная периферия, гиповаскулярные зоны в центральных отделах образований вследствие развития центральной зоны ишемии) [8].

На сегодняшний день КУУЗИ щитовидной железы оценивается лишь как дополнительный метод диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований, предшествующий гистологическому исследованию [16–22]. Однако уже накоплен достаточный опыт в оценке эффективности КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы, чтобы утверждать, что применение ультразвуковых контрастных препаратов повышает диагностическую точность рутинного ультразвукового исследования и может помочь улучшить определение зон и узлов для проведения процедуры тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии [24].

До появления соответствующего технического программного обеспечения ультра-

звуковых аппаратов КУУЗИ щитовидной железы включало лишь визуальную оценку качественных характеристик контрастирования. Безусловно, количественный анализ затрудняет процедуру КУУЗИ, однако введение количественной оценки снижает риск субъективизма и обеспечивает более объективные и воспроизводимые данные [17].

U. Nemes et al. (2012) [27] представили детальный анализ по количественным параметрам КУУЗИ щитовидной железы. В работе рассматривались кривые “время–интенсивность”, полученные при оценке 13 злокачественных и 33 доброкачественных образований. Ультразвуковое исследование проведено на ультразвуковом сканере HDI 5000 (Philips, Нидерланды), офлайн-анализ – при использовании программного обеспечения Q-LAB (Philips, Нидерланды). Достоверные различия между группами не получены ни для значений RI (дБ), ни для значений TRI (с). RI для доброкачественных узлов – $21,1 \pm 4,0$ дБ, для злокачественных – $22,8 \pm 4,1$ дБ; TRI для доброкачественных узлов – $22,0 \pm 6,9$ с, для злокачественных – $27,3 \pm 11,1$ с (среднее значение \pm стандартное отклонение). В нашей работе достоверные различия показателей RI между группами злокачественных и доброкачественных образований отмечались, причем значения RI были достоверно выше в группе доброкачественных образований, но такая же достоверность была получена и при сравнении пара-

метра PI в неизменной паренхиме на фоне отсутствия достоверности различия значений индекса PI в двух группах. Несмотря на это, информативность КУУЗИ по признаку PI в диагностике злокачественных образований щитовидной железы была высока.

В своей работе авторы [27] оценивали также отношение абсолютной интенсивности к базовой интенсивности в разные временные промежутки кривой вымывания. Именно этот параметр продемонстрировал хорошие показатели информативности. Чувствительность теста «отношение интенсивности >2,35 через 20 с после пика интенсивности – рак щитовидной железы» была 76,9%, специфичность – 84,8%, предсказательная ценность положительного теста – 66,7%, предсказательная ценность отрицательного теста – 90,3%, точность – 82,6%. Интересно, что в нашей работе наибольшей информативностью обладали также параметры, связанные с кривой вымывания: индекс DT/2, индекс DV, разница DV.

M. Giusti et al. (2014) [20] проводили оценку результатов КУУЗИ с количественным анализом при исследовании 53 образований щитовидной железы с неопределенной цитологией по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (категория 3 по классификации British Thyroid Association). Работа проведена на ультразвуковом аппарате MyLab 70 (Esaote S.p.A., Италия) с использованием программного обеспечения Q-Contrast (версия 4.0) (Bracco, Италия). Авторы оценивали индексы PI и TPI как отношение значений соответствующих параметров в узле и нормальной паренхиме щитовидной железы. Площадь под кривой для индекса PI составила 0,830, для индекса TPI – 0,860. Для диагностики злокачественных образований значения индекса PI <0,99 характеризуются чувствительностью 37,7%, специфичностью 75,5%; значения индекса TPI >0,98 – 56,6 и 75,5% соответственно [20]. В нашей работе эти индексы не продемонстрировали даже достоверности различий между группами доброкачественных и злокачественных образований. Тесты же с такой низкой чувствительностью вообще не выделялись в проведенном нами анализе.

Целью J. Jiang et al. (2015) [11] было изучение особенностей количественного ана-

лиза КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Среди них было 68 папиллярных раков и 145 доброкачественных образований (узловой зоб – 98, фолликулярная аденома – 47). Работы были проведены на ультразвуковом аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия) с помощью программного обеспечения TomTec (TomTec GmbH, Германия). При анализе кривых «время–интенсивность» учитывались IMAХ (максимальная пиковая интенсивность, безразмерный показатель) и TPI (с). При папиллярном раке значения IMAХ составили 84 ± 9 , TPI – 17 ± 1 с, при доброкачественных образованиях – 121 ± 17 и 14 ± 1 с соответственно. Статистически значимая разница между группами папиллярного рака и доброкачественных образований была выявлена только по параметру IMAХ ($P < 0,05$) [11]. Как и в нашем исследовании, значения пиковой интенсивности были больше в группе доброкачественных образований. Однако авторы не проводили ROC-анализа и не оценивали информативность данного теста.

С момента первых публикаций о проведении количественной оценки КУУЗИ щитовидной железы поменялись ультразвуковые контрастные препараты, модифицировались методики. До настоящего времени вопросы стандартизации проведения процедуры, дозировки ультразвукового контрастного препарата, унификации аббревиатур и наименований параметров количественной оценки, пороговых значений для диагностики злокачественных образований так и не были решены. Приемлемые показатели информативности параметров количественного анализа КУУЗИ щитовидной железы позволяют использовать их в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований. Однако с целью решения обозначенных выше вопросов необходимо проведение дальнейших исследований на более многочисленных группах пациентов различных нозологий.

ВЫВОДЫ

1) Статистически значимые различия между группами злокачественных и доброкачественных образований были выявлены

по следующим параметрам: $P_{\text{узел}}$, $P_{\text{пап-ренхима}}$, $DT/2_{\text{узел}}$, индекс $DT/2$, $DV_{\text{узел}}$, индекс DV , разница DV ($P \leq 0,05$).

2) Наиболее информативными показателями в диагностике рака щитовидной железы оказались индекс $DT/2$, индекс DV и разница DV

3) Тест “индекс $DT/2 > 1,028$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 86,1%, специфичностью 85,2%, предсказательной ценностью положительного теста 87,7%, предсказательной ценностью отрицательного теста 83,4%, площадью под кривой 0,872.

4) Тест “индекс $DV \leq 0,895$ – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,840.

5) Тест “разница $DV \leq -0,020$ дБ/с – рак щитовидной железы” характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,842.

6) Диагностически значимые тесты для дифференциации отдельных нозологических форм с использованием количественного анализа КУУЗИ щитовидной железы не выявлены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 2-е / Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 2011. 720 с.
2. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Т. 11. № 2. С. 11–24.
3. La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavello W., Bertuccio P., Levi F., Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview // *Int. J. Cancer*. 2015. V. 136. No. 9. P. 2187–2195. Doi: 10.1002/ijc.29251.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs / Ed. by DeLillis R., Lloud R., Heitz P.U., Eng C. Lyon: IARC Press, 2004. P. 49–135.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2017. 236 с.
6. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2006. V. 16. No. 2. P. 109–142.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба // *Эндокринная хирургия*. 2014. № 3. С. 5–13.
8. Fleischer A.C., Niermann K.J., Donnelly E.F., Yankeelov T.E., Canniff K.M., Hallahan D.E., Rothenberg M.E. Sonographic depiction of microvessel perfusion: principles and potential // *J. Ultrasound Med*. 2004. V. 23. No. 11. P. 1499–1506.
9. Зубарев А.В., Федорова А.А., Чернышев В.В., Варламов Г.В., Соколова Н.А., Федорова Н.А. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ- и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы) // *Медицинская визуализация*. 2015. № 1. С. 94–114.
10. Cantisani V., Consorti F., Guerrisi A., Guerrisi I., Ricci P., Di Segni M., Mancuso E., Scardella L., Milazzo F., D’Ambrosio F., Antonaci A. Prospective comparative evaluation of quantitative-elastography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience // *Eur. J. Radiol*. 2013. V. 82. No. 11. P. 1892–1898. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.07.005.
11. Jiang J., Huang L., Zhang H., Ma W., Shang X., Zhou Q., Gao Y., Yu S., Qi Y. Contrast-enhanced sonography of thyroid nodules // *J. Clin. Ultrasound*. 2015. V. 43. No. 3. P. 153–156. Doi: 10.1002/jcu.22240.
12. Sun B., Lang L., Zhu X., Jiang F., Hong Y., He L. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the identification of thyroid nodules: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. V. 8. No. 8. P. 12882–12889.
13. Hu Y., Li P., Jiang S., Li F. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography // *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. V. 8. No. 7. P. 11786–11793.
14. Yu D., Han Y., Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2014. V. 151. No. 6. P. 909–915. Doi: 10.1177/0194599814555838.
15. Cantisani V., Bertolotto M., Weskott H.P., Romanini L., Grazhdani H., Passamonti M., Drudi F.M., Malpassini F., Isidori A., Meloni F.M., Calliada F., D’Ambrosio F. Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel // *Eur. J. Radiol*. 2015. V. 84. No. 9. P. 1675–1684. Doi: 10.1016/j.ejrad.2015.05.008.
16. Ballal S., Yadav M.P., Gupta A.K., Jana M., Deo S.S. Comparison of conventional ultrasound, doppler, elastography and contrast enhanced ultrasonography parameters with histopathology findings in the differential diagnosis of benign and

- malignant thyroid nodules // *Thyroid Disorders Ther.* 2016. V. 6. P. 213.
Doi: 10.4172/2167-7948.1000213.
17. Wendl C.M., Janker M., Jung W., Stroszczynski C., Jung E.M. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis for the identification of malignant and benign tumours of the thyroid gland // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015. V. 63. No. 2. P. 113–121. Doi: 10.3233/CH-151966.
 18. Zhang Y., Zhou P., Tian S.M., Zhao Y.F., Li J.L., Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules // *Eur. Radiol.* 2017. V. 27. No. 4. P. 1527–1536.
Doi: 10.1007/s00330-016-4508-y.
 19. Giusti M., Orlandi D., Melle G., Massa B., Silvestri E., Minuto F., Turtulici G. Is there a real diagnostic impact of elastosonography and contrast-enhanced ultrasonography in the management of thyroid nodules? // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2013. V. 14. No. 3. P. 195–206.
Doi: 10.1631/jzus.B1200106.
 20. Giusti M., Campomenosi C., Gay S., Massa B., Silvestri E., Monti E., Turtulici G. The use of semi-quantitative ultrasound elastosonography in combination with conventional ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of malignancy risk of thyroid nodules with indeterminate cytology // *Thyroid Res.* 2014. V. 7. No. 1. P. 9. Doi: 10.1186/s13044-014-0009-8.
 21. Zhang X.F., Hong Y.R., Bao X.F., Liu X.M., Luo Z.Y., Chen J.J. Qualitative evaluation of thyroid nodules with gray-scale contrast-enhanced ultrasound // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008. V. 37. No. 5. P. 515–518.
 22. Deng J., Zhou P., Tian S.M., Zhang L., Li J.L., Qian Y. Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging, and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules // *PLoS One.* 2014. V. 9. No. 3. P. e90674.
Doi: 10.1371/journal.pone.0090674.
 23. 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.
Doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.012.
 24. Wu Q., Wang Y., Li Y., Hu B., He Z.Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement // *Endocrine.* 2016. V. 53. No. 2. P. 480–488.
Doi: 10.1007/s12020-015-0850-0.
 25. Ракитина Д.А., Беляев А.М., Раджабова З.А., Костромина Е.В., Котов М.А., Нажмудинов Р.А. Значимость метода ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых узловых образований // *Опухоли головы и шеи.* 2017. Т. 7. С. 12–15.
 26. Zhou Q., Jiang J., Shang X., Zhang H.L., Ma W.Q., Xu Y.B., Wang H., Li M. Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. V. 15. No. 17. P. 7449–7452.
 27. Nemeč U., Nemeč S.F., Novotny C., Weber M., Czerny C., Krestan C.R. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound after intravenous administration of a microbubble contrast agent for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: assessment of diagnostic accuracy // *Eur. Radiol.* 2012. V. 22. No. 6. P. 1357–1365.
Doi: 10.1007/s00330-012-2385-6.
 28. Yuan Z., Quan J., Yunxiao Z., Jian C., Zhu H.E. Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. V. 3. No. 4. P. 743–746. Doi: 10.3892/mco.2015.570.
 29. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
 30. Сенча А.Н., Могутов М.С., Пеняева Э.И., Патрунов Ю.Н., Кашманова А.В., Сенча Е.А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015. № 6. С. 10–26.

REFERENCES

1. Textbook of Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. / Ed. by V.V. Mitkov. Moscow: Vidar, 2011. 720 p. (Book in Russian)
2. Smirnova V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E. Papillary thyroid microcarcinoma // *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015. V. 11. No. 2. P. 11–24. (Article in Russian)
3. La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavollo W., Bertuccio P., Levi F., Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview // *Int. J. Cancer.* 2015. V. 136. No. 9. P. 2187–2195.
Doi: 10.1002/ijc.29251.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs / Ed. by DeLellis R., Lloud R., Heitz P.U., Eng C. Lyon: IARC Press, 2004. P. 49–135.
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of Cancer Care to the Population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236 p. (Book in Russian)
6. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2006. V. 16. No. 2. P. 109–142.

7. Beltsevich D.G., Vanushko V.E. Actual questions for thyroid nodes diagnostic // *Endocrine Surgery*. 2014. No. 3. P. 5–13. (Article in Russian)
8. Fleischer A.C., Niermann K.J., Donnelly E.F., Yankeelov T.E., Canniff K.M., Hallahan D.E., Rothenberg M.E. Sonographic depiction of microvessel perfusion: principles and potential // *J. Ultrasound Med.* 2004. V. 23. No. 11. P. 1499–1506.
9. Zubarev A.V., Fedorova A.A., Chernishev V.V., Varlamov G.V., Sokolova N.A., Fedorova N.A. Application of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the clinic and prospects of synchronization ultrasound, CT and MRI images (personal experience and literature review) // *Medical Visualization*. 2015. No. 1. P. 94–114. (Article in Russian)
10. Cantisani V., Consorti F., Guerrisi A., Guerrisi I., Ricci P., Di Segni M., Mancuso E., Scardella L., Milazzo F., D'Ambrosio F., Antonaci A. Prospective comparative evaluation of quantitative-elastasonography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience // *Eur. J. Radiol.* 2013. V. 82. No. 11. P. 1892–1898. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.07.005.
11. Jiang J., Huang L., Zhang H., Ma W., Shang X., Zhou Q., Gao Y., Yu S., Qi Y. Contrast-enhanced sonography of thyroid nodules // *J. Clin. Ultrasound*. 2015. V. 43. No. 3. P. 153–156. Doi: 10.1002/jcu.22240.
12. Sun B., Lang L., Zhu X., Jiang F., Hong Y., He L. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the identification of thyroid nodules: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. No. 8. P. 12882–12889.
13. Hu Y., Li P., Jiang S., Li F. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. No. 7. P. 11786–11793.
14. Yu D., Han Y., Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014. V. 151. No. 6. P. 909–915. Doi: 10.1177/0194599814555838.
15. Cantisani V., Bertolotto M., Weskott H.P., Romanini L., Grazhdani H., Passamonti M., Drudi F.M., Malpassini F., Isidori A., Meloni F.M., Calliada F., D'Ambrosio F. Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel // *Eur. J. Radiol.* 2015. V. 84. No. 9. P. 1675–1684. Doi: 10.1016/j.ejrad.2015.05.008.
16. Ballal S., Yadav M.P., Gupta A.K., Jana M., Deo S.S. Comparison of conventional ultrasound, doppler, elastography and contrast enhanced ultrasonography parameters with histopathology findings in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *Thyroid Disorders Ther.* 2016. V. 6. P. 213. Doi: 10.4172/2167-7948.1000213.
17. Wendl C.M., Janker M., Jung W., Stroszczynski C., Jung E.M. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis for the identification of malignant and benign tumours of the thyroid gland // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015. V. 63. No. 2. P. 113–121. Doi: 10.3233/CH-151966.
18. Zhang Y., Zhou P., Tian S.M., Zhao Y.F., Li J.L., Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules // *Eur. Radiol.* 2017. V. 27. No. 4. P. 1527–1536. Doi: 10.1007/s00330-016-4508-y.
19. Giusti M., Orlandi D., Melle G., Massa B., Silvestri E., Minuto F., Turtulici G. Is there a real diagnostic impact of elastosonography and contrast-enhanced ultrasonography in the management of thyroid nodules? // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2013. V. 14. No. 3. P. 195–206. Doi: 10.1631/jzus.B1200106.
20. Giusti M., Campomenosi C., Gay S., Massa B., Silvestri E., Monti E., Turtulici G. The use of semi-quantitative ultrasound elastosonography in combination with conventional ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of malignancy risk of thyroid nodules with indeterminate cytology // *Thyroid Res.* 2014. V. 7. No. 1. P. 9. Doi: 10.1186/s13044-014-0009-8.
21. Zhang X.F., Hong Y.R., Bao X.F., Liu X.M., Luo Z.Y., Chen J.J. Qualitative evaluation of thyroid nodules with gray-scale contrast-enhanced ultrasound // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008. V. 37. No. 5. P. 515–518.
22. Deng J., Zhou P., Tian S.M., Zhang L., Li J.L., Qian Y. Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging, and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules // *PLoS One*. 2014. V. 9. No. 3. P. e90674. Doi: 10.1371/journal.pone.0090674.
23. 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. Doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.012.
24. Wu Q., Wang Y., Li Y., Hu B., He Z.Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement // *Endocrine*. 2016. V. 53. No. 2. P. 480–488. Doi: 10.1007/s12020-015-0850-0.
25. Rakitina D.A., Belyaev A.M., Radzhabova Z.A., Kostromina E.V., Kotov M.A., Nazhmudinov R.A. The significance of the method of ultrasonic research of a thyroid gland with contrast enhancement in the differential diagnosis of focal nodular formations // *Head and Neck Tumors*. 2017. V. 7. P. 12–15. (Article in Russian)
26. Zhou Q., Jiang J., Shang X., Zhang H.L., Ma W.Q., Xu Y.B., Wang H., Li M. Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. V. 15. No. 17. P. 7449–7452.
27. Nemeč U., Nemeč S.F., Novotny C., Weber M., Czerny C., Krestan C.R. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound after intravenous administration of a microbubble contrast agent for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: assessment of diagnostic accuracy //

- Eur. Radiol. 2012. V. 22. No. 6. P. 1357–1365. Doi: 10.1007/s00330-012-2385-6.
28. Yuan Z., Quan J., Yunxiao Z., Jian C., Zhu H.E. Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. V. 3. No. 4. P. 743–746. Doi: 10.3892/mco.2015.570.
29. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
30. Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N., Penyaeva E.I., Kashmanova A.V., Sencha E.A. Value of contrast enhanced ultrasound in thyroid cancer diagnosis // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2015. No. 6. P. 10–26. (Article in Russian)

Quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

E.A. Sencha¹, A.N. Sencha², E.I. Penyaeva³,
Yu.N. Patrunov³, M.D. Mitkova⁴, V.V. Mitkov⁴

¹ Medical Diagnostic Center No. 9, Moscow

² National Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

³ Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

E.A. Sencha – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Medical Diagnostic Center No. 9, Moscow. A.N. Sencha – M.D., Ph.D., Head of Radiology Division, National Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. E.I. Penyaeva – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl. Yu.N. Patrunov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl. M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. V.V. Mitkov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow.

Quantitative contrast-enhanced ultrasound was performed in 154 thyroid nodules. Papillary thyroid cancer was histologically proven in 64 cases, follicular thyroid cancer – in 9, follicular adenoma – in 56, colloid nodules – in 12, pseudonodules in autoimmune thyroid disease – in 13. Examinations were done using DC-8 scanner (Mindray, China) with a multifrequency linear probe (7.5–15.0 MHz) in a specialized mode with a low mechanical index (<0.10). SonoVue ultrasound contrast agent (2.4 ml) was used for examinations. The quantitative analysis was performed with built-in ContrastQA software in post-processing mode. Quantitative parameters of time-intensity curve (time to peak intensity (TPI) (s), peak intensity (PI) (dB), half of descending time (DT/2) (s), contrast descending velocity for 30 s after peak intensity (DV) (dB/s)) were analyzed. Quantitative parameters were obtained for thyroid nodules and adjacent parenchyma. Corresponding indices and differences were calculated: TPI index (TPI parenchyma/TPI nodule), PI index (PI parenchyma/PI nodule), DT/2 index (DT/2 parenchyma/DT/2 nodule), DV index (DV parenchyma/DV nodule), and DV difference (DV parenchyma – DV nodule). Statistically significant differences were found for the following parameters between groups of benign and malignant nodules ($P \leq 0.05$): PI nodule, PI parenchyma, DT/2 nodule, DT/2 index, DV nodule, DV index, and DV difference. The most accurate parameters for thyroid cancer diagnosis were: DT/2 index, DV index, and DV difference. The test “DT/2 index > 1.028 – thyroid cancer” was characterized by sensitivity of 86.1%, specificity of 85.2%, positive predictive value of 87.7%, negative predictive value of 83.4%, and AUC of 0.872. The test “DV index \leq 0.895 – thyroid cancer” was characterized by sensitivity of 66.7%, specificity of 95.1%, positive predictive value of 94.3%, negative predictive value of 70.0%, and AUC of 0.840. The test “difference DV \leq -0.020 dB/s – thyroid cancer” was characterized by sensitivity of 66.7%, specificity of 95.1%, positive predictive value of 94.3%, negative predictive value of 70.0%, and AUC of 0.842. Diagnostic tests for characterization of different morphological types of thyroid nodules in quantitative contrast-enhanced ultrasound were not found.

Key words: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative CEUS, SonoVue, time-intensity curve, thyroid cancer.

Citation: Sencha E.A., Sencha A.N., Penyaeva E.I., Patrunov Yu.N., Mitkova M.D., Mitkov V.V. Quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 2. P. 12–26. (Article in Russian)