

Тепловизионный скрининг щитовидной железы: как нам отличить норму от патологии

И. М. Долгов, д.м.н.¹М. Г. Воловик, д.б.н.²О. В. Никитина, к.м.н.³Т. П. Шкурят, д.б.н., проф., зав. кафедрой генетики⁴¹Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства России; ООО «Дигносис», г. Москва²Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения России г. Нижний Новгород; ООО «Дигносис», г. Москва³Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, г. Москва⁴Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

Thermography screening of thyroid gland: how to distinguish health from pathology

I. M. Dolgov, M. G. Volovik, O. V. Nikitina, T. P. Shkurat

Federal Scientific and Clinical Center of Sport Medicine Federal Medical and Biological Agency, Moscow; Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; LLO "Dignosis", Moscow; Institute of Emergency Medicine named after N. V. Sklifosovsky, Moscow; Southern Federal University, Rostov on Don; Russia

Резюме

Цель. Определить информативность термоградиента (T_{grad}) — разницы между максимальной и минимальной температурой в проекции щитовидной железы (ЩЖ) на термограмме — как маркера состояния (норма / отклонение от нормы) ЩЖ, определить значение этого показателя как критерия дифференцировки нормы и патологии и протестировать его эффективность в ходе скрининг-диагностики. **Материалы и методы.** Тепловизионное обследование проводили на тепловизоре «ТВС-300 мед» («СИЛАР» г. Санкт-Петербург), с матрицей разрешением 384×288 пикселей, температурной чувствительностью лучше 0,04 °С в стандартных условиях в соответствии с Протоколом ТПВ обследований European Association of Thermology (EAT) в помещении с температурой 21–23 °С, в отсутствие потоков теплого и холодного воздуха, после адаптации с открытой кожей в области передней поверхности шеи в течение 10 мин. Исследуемый запрокидывал голову, расстояние съемки выбирали так, чтобы в кадр попадали одновременно и подбородок и верхняя треть тела грудины. Термограммы заносили в «облачную» базу данных программного комплекса «TVision»¹ (ООО «Дигносис», г. Москва), где они в автоматическом режиме обрабатывались, для каждого наблюдения производилась разметка изображения и инструментами анализа рассчитывался термоградиент (T_{grad}) — разницы между максимальной и минимальной температурой, зафиксированной на изученной зоне шеи в проекции щитовидной железы. Всего было обследовано 1420 пациентов: 1025 наблюдений с подтвержденными патологическими изменениями в ЩЖ (группа 1) и 395 здоровых (группа 2). Группу 1 составили 944 женщины в возрасте от 15 до 90 лет (55,4±15,8) и 81 мужчина в возрасте от 14 до 86 лет (53,6±18,8), в группу 2 были включены 395 здоровых обследуемых: 324 мужчины в возрасте от 17 до 26 лет (21,8±4,4) и 71 женщина в возрасте от 16 до 70 лет (34,6±12,7). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistic и STATISTICA (StatSoft, USA). Определение связи количественных данных с бинарным исходом (значение T_{grad} / наличие заболевания ЩЖ) проводили методом логистической регрессии. Для проверки полученной модели использовали ROC-анализ. **Результаты.** В группе 1 («больные») среднее значение T_{grad} составило 1,65±0,53°С, медиана Me 1,53(1,24; 1,90). В группе 2 («здоровые») — 0,98±0,23°С, медиана 1,01(0,82; 1,15), то есть значение T_{grad} у обследованных с патологией оказалось статистически значимо большим, чем у здоровых. Методом логистической регрессии была выявлена направленная связь между значением T_{grad} и наличием / отсутствием патологии ЩЖ. Была получена корректная математическая модель: уровень значимости для модели в целом $p < 0,0001$ — очень высокий, $\chi^2 = 838,84$, $df = 1$. Отношение несогласия = 23,9, значение свободного члена $Const \beta = 9,984$, углового коэффициента $\beta = -9,033$. Точность прогноза для модели в целом (площадь под кривой) составила 0,922 (95% ДИ 0,908; 0,935), $p < 0,001$; уровень T_{grad} 1,21°С явился оптимальным порогом отсечения с максимальными значениями чувствительности (Se) 79,8% и специфичности (Sp) 83,3%. Тестирование эффективности построенной модели проводили на независимой выборке численностью 314 человек в возрасте от 14 до 87 лет; средний возраст составил 44,4±17,5 лет, Me 44,0 (31,0; 58,0); в тестовую группу были включены 18 мужчин и 296 женщин. В соответствии с точкой отсечения $T_{grad} = 1,2$ °С тестированием было правильно классифицировано (суммарно истинно-положительные и истинно-отрицательные результаты) 82,2% наблюдений (258 из 314). **Заключение.** Значения термоградиента существенно отличаются у пациентов с патологией ЩЖ и у здоровых обследованных. Построенная на определении T_{grad} модель проявляет свойства теста-диагноста и теста-классификатора, технология исследования проста в применении, не требует большого практического опыта от исследователя и особых условий проведения и может быть полезной, наряду с общепринятыми методами, для диагностики состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: тепловидение, щитовидная железа, скрининг.

Summary

This research is organized to investigate if the thermal gradient (T_{grad}) (difference between temperature maximum and minimum in the region of interest over thyroid gland on neck thermogram) could be a marker of normal/abnormal thyroid function and, if so, find out the cut-off value and check if screening validity. **Materials and methods.** Thermography examination was performed using a TVS-300 med (S-Petersburg, Russia) thermal imaging camera with a resolution of 384 × 288 pixels and sensitivity was <0.04 °C according to European Association of Thermology standards. Anterior neck thermographic images were performed and collected in cloud database, where, by mean of program tools, region of interest were marked and T_{grad} calculated. Totally 1025 pts with different thyroid pathology (group 1: female 944, age 15–90 (55.4±15.8), male 81, age 14–86 (53.6±18.8)), and 395 healthy persons (group 2: male 324 age 17–26 (21.8±4.4), female 71 age 16–70 (34.6±12.7)) were investigated. To check the quality of the model another 314 persons (18 male and 296 female) were studied in screening mode. **Results.** Calculated T_{grad} value was 1.65±0.53°C, Me 1.53(1.24; 1.90) and 0.98±0.23°C, Me 1.01(0.82; 1.15) for group 1 and 2 accordingly. By mean of binary logistic regression analysis we found good correlation between T_{grad} value and presence/absence of thyroid pathology: significance level $p < 0,0001$, $\chi^2 = 838,84$, $df = 1$, $\beta_0 = 9,984$, $\beta = -9,033$. Area under curve in ROC analysis was 0,922 (95% CI 0,908; 0,935), $p < 0,001$; optimal cut off value for T_{grad} was 1,21°C for maximal sensitivity (79,8%) and specificity (83,3%). In screening evaluation, according to optimal cut-off value 1,2 °C for T_{grad} 82,2% of cases were classified correctly: true-positive and true-negative results were achieved in 258 from 314 pts. **Conclusion.** Thermography test, based on T_{grad} value calculation, could help to distinguish persons with normal and abnormal function of thyroid gland.

Key words: thermography; thyroid gland, screening.

¹Зарегистрирован в Роспатенте, свидетельство № 2018616903 от 08 июня 2018 года.

Список сокращений

- ЩЖ — щитовидная железа;
- $T_{\text{град}}$ — термоградиент;
- ТПВ — тепловизионный;
- УЗИ — ультразвуковое исследование.

Введение

По данным Американской ассоциации щитовидной железы (ЩЖ), к 2019 году папиллярный рак ЩЖ может быть третьим по распространенности типом рака у женщин, к 2030 году он может оказаться вторым по распространенности у женщин и третьим у мужчин [1]. На 2017 год среди контингента больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России и наблюдавшихся 5 лет и более, пациенты с опухолями ЩЖ составляли 5,6% [2]. Очевидно, что к причинам статистического роста заболеваемости можно отнести не только экологически неблагоприятные факторы, как нехватка йода и вредные излучения, но и успехи диагностики, позволяющие обнаружить патологию на ранних стадиях ее развития.

Прогресс диагностических приборов и методов обработки аппаратурных и клинических данных повысил уровень выявляемости заболеваний ЩЖ. В настоящее время для диагностики заболеваний ЩЖ используется аппаратурный комплекс различной степени сложности: радиоизотопные, рентгенологические, магнитно-резонансные, патоморфологические методы применяют для уточнения и верификации диагноза, а УЗИ и определение гормонов ЩЖ можно условно отнести к скрининговым.

Каждый из вышеперечисленных методов обладает ограничениями: они в той или иной мере инвазивны, исследования могут занимать значительное время и выполнение их требует высококвалифицированных кадров, наиболее информативные из них являются дорогостоящими. В то же время, успех лечения в решающей степени зависит от раннего выявления признаков заболевания, прежде всего, при массовых профилактических осмотрах, что требует

неинвазивности, простоты, экономической доступности применяемых технологий и возможности быстрого принятия диагностических решений при высокой надежности получаемых результатов. Всем этим требованиям в полной мере отвечает инфракрасное тепловидение.

Медицинское тепловидение является высокотехнологичным неинвазивным бесконтактным методом пассивной локализации теплового излучения тела человека и успешно применяется для диагностики более 150 нозологий [3]. Технические возможности современной тепловизионной (ТПВ) аппаратуры позволяют надежно фиксировать даже небольшие перепады температуры поверхности, позволяя получать функциональную информацию о пациенте в реальном режиме времени. Термограмма (изображение, полученное при ТПВ исследовании) представляет собой детальное отображение терморельефа кожных покровов с регистрацией цифровых температурных показателей в области интереса, одномоментно измеренных в десятках или сотнях тысяч точек (их количество зависит от размеров матрицы: от 320×240 до 640×480, а в некоторых самых современных моделях тепловизоров 1280×960 пикселей). Результаты измерений специальной программой при помощи псевдографики преобразуются в цветное или тональное изображение, привычное глазу исследователя. Оборудование стоит относительно недорого, исследование длится всего несколько минут, полученные результаты корректно сравнимы. Процедура обследования и обработка полученных данных легко автоматизируется, что позволяет избежать ошибок, связанных с деятельностью оператора.

В нашей стране медицинское тепловидение достаточно широко применялось для оценки состояния ЩЖ в 80–90-е годы прошлого века [4–8]. Несовершенная громоздкая аппаратура и ряд ошибок в трактовке данных ослабили интерес к методу, однако разработанные в XXI веке матричные приборы 6-го поколения с высоким разрешением, температурной чувствительностью и ско-

ростью формирования термоизображения упростили технические условия выполнения исследований и значительно повысили их информативность. Сегодня медицинское тепловидение — это высокотехнологичный мультимодальный метод диагностики и мониторинга лечения заболеваний [9].

Богато васкуляризированная ЩЖ, находящаяся практически непосредственно под кожными покровами на легкодоступном для обследования участке тела, с учетом ее многообразных функциональных и патологических состояний, представляет собой идеальный орган для ТПВ диагностики. Температура ЩЖ, отражающая как ее метаболизм, так и суммарный кровоток, может рассматриваться как неспецифический интегральный показатель состояния органа.

В опубликованных к настоящему времени результатах исследований представлены температурные характеристики самой железы, определены ее «горячие» и «холодные» области, проводилось сравнение с окружающими регионами (в частности, с проекцией грудино-ключично-сосцевидных мышц) [10–12]. Однако большинство известных работ, посвященных ТПВ классификации заболеваний ЩЖ, обладает рядом типичных недостатков, не позволяющих рассчитывать на конкурентную диагностическую ценность тепловидения в области раннего выявления по сравнению с другими методами [13–15]. Сюда относятся малые по количеству пациентов выборки, грубая ручная экспертная разметка области интереса, размытость и противоречивость критериев выявления патологических состояний ЩЖ и их классификации [16, 17 и др.]. Поэтому в большинстве своем применяемые методические подходы непригодны для целей скрининг-диагностики заболеваний ЩЖ.

Для корректной алгоритмизации требуется выявление опорных характеристик — критериев нормы и патологии. Мы предлагаем для оценки функционального состояния ЩЖ использовать температурный градиент ($T_{\text{град}}$) — разность между максимальной и минимальной тем-

пературой на термограмме в проекции ЩЖ. Сообщений в доступной литературе об использовании данного критерия мы не нашли.

Цель

Определить информативность термоградиента ($T_{\text{град}}$) — разницы между максимальной и минимальной температурой в проекции ЩЖ на термограмме — как маркера состояния (норма / отклонение от нормы) ЩЖ, определить значение этого показателя как критерия дифференцировки нормы и патологии и протестировать его эффективность в ходе скрининг-диагностики.

Тип исследования: проспективное поперечное когортное исследование.

Материалы и методы

Тепловизионное обследование проводили на тепловизоре «ТВС-300 мед» производства компании «СИЛАР» (г. Санкт-Петербург), с матрицей разрешением 384×288 пикселей, температурной чувствительностью лучше $0,04^\circ\text{C}$. Все исследования были выполнены в стандартных условиях в соответствии с Протоколом ТПВ обследований European Association of Thermology (EAT) [18]: в помещении с температурой $21\text{--}23^\circ\text{C}$, в отсутствие потоков теплого и холодного воздуха, после адаптации с открытой кожей в области передней поверхности шеи в течение 10 мин. Исследуемый запрокидывал голову, расстояние съемки выбирали так, чтобы в кадр попадали одновре-

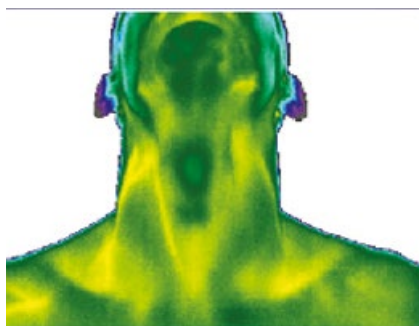


Рисунок 1. Стандартная проекция при исследовании ЩЖ.

менно и подбородок и верхняя треть тела грудины (рис. 1).

Чтобы минимизировать влияние окружающих тканей и органов и особенностей анатомического строения передней области шеи (глубина яремной вырезки, характер кожного покрова, особенно у пожилых людей, выраженность мышечных структур и подкожной клетчатки, ход сосудов на шее), обращали внимание на правильность выполнения исследования (запрокидывание головы и выравнивание рельефа шеи). Исследовали область в проекции ЩЖ между сосудистыми и мышечными структурами.

Термограммы заносили в «облачную» базу данных программного комплекса «TVision», где в автоматическом режиме для каждого наблюдения производилась разметка изображения и рассчитывался термоградиент ($T_{\text{град}}$) — разница между максимальной и минимальной температурой, зафиксированной на изученной зоне шеи в проекции щитовидной железы (рис. 2).

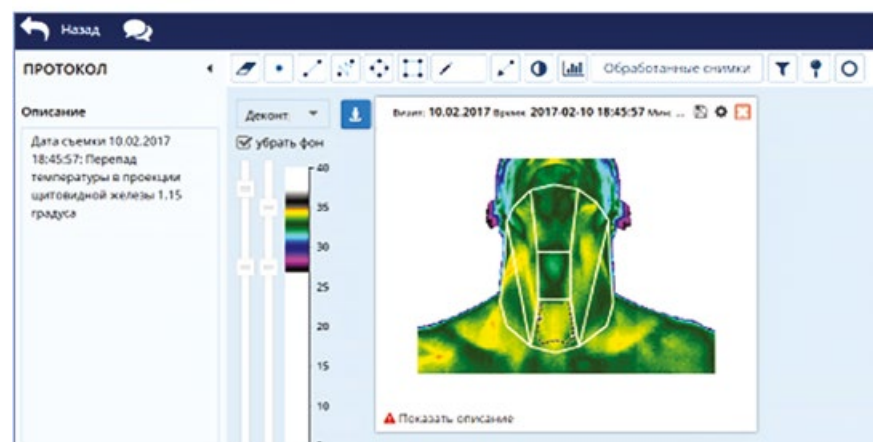


Рисунок 2. Окно интерфейса программы «TVision» с разметкой и выделением области интереса (пунктир).

Правильность позиционирования разметки исследуемой области и корректность алгоритма вычисления $T_{\text{град}}$ для каждого наблюдения контролировалась двумя экспертами. Было установлено, что в некотором количестве случаев из-за наличия локальных зон гипо / гипертермии малой площади $T_{\text{град}}$ вычислялся со значительным отклонением от результатов, полученных экспертами. Для коррекции автоматических расчетов был применен механизм «отсечения» экстремумов, если площадь аномальных зон была менее или равна 1 % площади термограммы, что позволило уравнивать автоматическую и экспертную оценку $T_{\text{град}}$.

Всего было обследовано 1420 пациентов: 1025 наблюдений с подтвержденными патологическими изменениями в ЩЖ (группа 1) и 395 здоровых (группа 2).

Группу 1 составили 944 женщины в возрасте от 15 до 90 лет ($55,4 \pm 15,8$) и 81 мужчина в возрасте от 14 до 86 лет ($53,6 \pm 18,8$), у которых заключения УЗИ содержали указания на патологические изменения в тканях ЩЖ: изменения объема (гипоплазия, гиперплазия); экзогенности (повышена, понижена); структуры (диффузные изменения незначительные, умеренные, выраженные, диффузно-очаговые); наличие узлов; наличие кист; наличие УЗ-признаков патологии по типу аутоиммунного тиреоидита.

В 402 наблюдениях заключения УЗИ были подтверждены результатами лабораторных тестов: исследовали содержание в крови тиреотропного гормона — тиреотропина (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину, антител к тиреоидной пероксидазе.

В группу 2 были включены 395 здоровых обследуемых: 324 мужчины в возрасте от 17 до 26 лет ($21,8 \pm 4,4$), прошедших военную медицинскую комиссию и не имевших медицинских противопоказаний для военной службы, и 71 женщина в возрасте от 16 до 70 лет ($34,6 \pm 12,7$) с отсутствием патологии ЩЖ, что было подтверждено результатами УЗИ и исследованием гормонов ЩЖ (ТТГ, Т4).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistic и STATISTICA (StatSoft, USA).

Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилкса; большинство изученных распределений не соответствовали критерию нормальности. Оценки центральных тенденций и вариаций представлены средними значениями со стандартными отклонениями $M \pm SD$ и медианами с квартильным размахом Me (1 кв., 3 кв.). Для количественных сравнений независимых групп использовали критерий Манна-Уитни.

Определение связи количественных данных с бинарным исходом (значение $T_{град}$ / наличие заболевания ЩЖ) проводили методом логистической регрессии. Для проверки полученной модели использовали ROC-анализ. Для оптимальной точки отсечения и для некоторых других точек рассчитывали показатель предикторной значимости теста: точность прогноза (OFC — Overall Fraction Correct), отношение шансов (OR — Odds Ratio), относительный риск (RR — Relative Risk), чувствительность (Se — Sensitivity), специфичность (Sp — Specificity), индекс Юдена как объединенную оценку чувствительности и специфичности, прогностическую ценность положительного результата (PPV — Positive Predictive Value), прогностическую

ценность отрицательного результата теста (NPV — Negative Predictive Value), балансовую точность прогноза $(Se+Sp)/2$ и балансовую точность диагноза $(PPV+NPV)/2$. Качество модели оценивали по общепринятой экспертной шкале (табл. 1). Точные значения вероятности p представлены в тексте и таблицах. Пороговым значением для клинического исследования считали $p \leq 0,05$. Для контроля ошибки II рода рассчитывали мощность исследования P ; пороговое значение $P \geq 0,8$ для $\alpha = 0,05$.

Результаты

В группе 1 («больные») среднее значение $T_{град}$ составило $1,65 \pm 0,53^\circ C$, медиана Me 1,53 (1,24; 1,90). В группе 2 («здоровые») — $0,98 \pm 0,23^\circ C$, медиана 1,01 (0,82; 1,15), то есть $T_{град}$ у обследованных с патологией оказался статистически значимо больше, чем у здоровых ($p < 0,01$, тест Манна-Уитни); мощность исследования, рассчитанная по средним значениям и стандартным отклонениям, соста-

вила $P = 1,00$. На рис. 3 графически представлены меры центральной тенденции и меры рассеяния значений $T_{град}$ в группах сравнения.

При сравнении $T_{град}$ между здоровыми мужчинами и женщинами в группе 2 статистически значимых различий не было выявлено: $0,98 \pm 0,23^\circ C$; Me 1,01 (0,82; 1,15) и $0,99 \pm 0,22^\circ C$; Me 1,01 (0,82; 1,11); $p = 0,89$ тест Манна-Уитни.

Предварительный анализ данных, представленных на диаграмме рассеяния (рис. 4), выявил концентрацию более высоких значений $T_{град}$ при наличии заболеваний ЩЖ в группе 1 и более низких значений — в группе 2.

Методом логистической регрессии была выявлена направленная связь между значением $T_{град}$ и наличием / отсутствием патологии ЩЖ. Была получена корректная математическая модель: уровень значимости для модели в целом $p < 0,0001$ — очень высокий, $\chi^2 = 838,84$, $df = 1$. Отношение несогласия = 23,9 (значительно больше 1) показывает, что

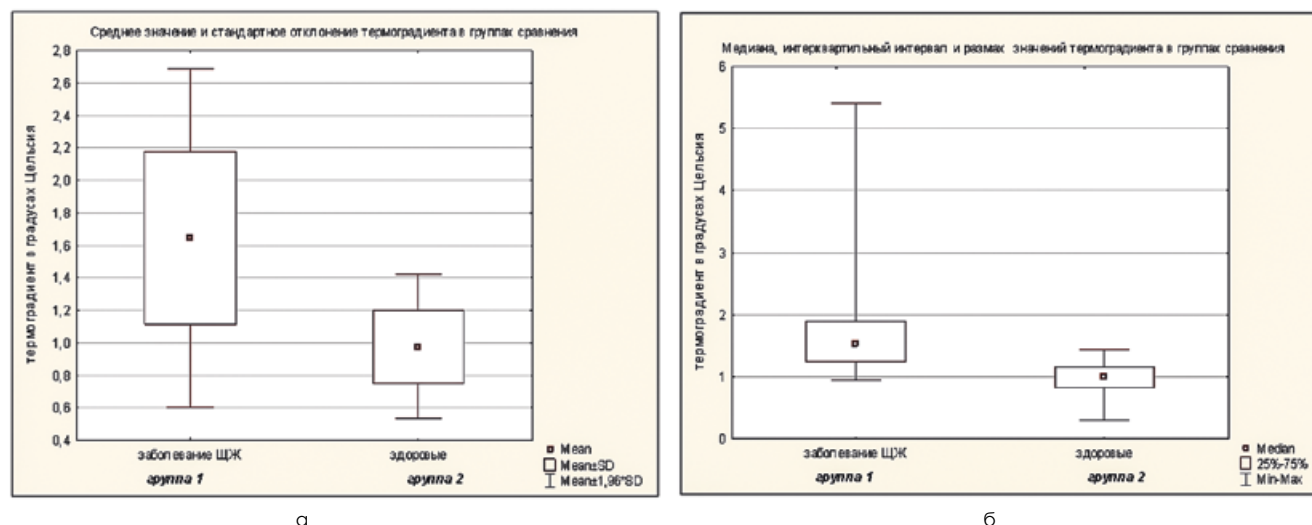


Рисунок 3. Меры центральной тенденции и меры рассеяния значений $T_{град}$ в группах сравнения: а) средние значения (M) со стандартными ошибками (SD), б) медианы (Me) с квартильным размахом (1-я и 3-я квартиль).

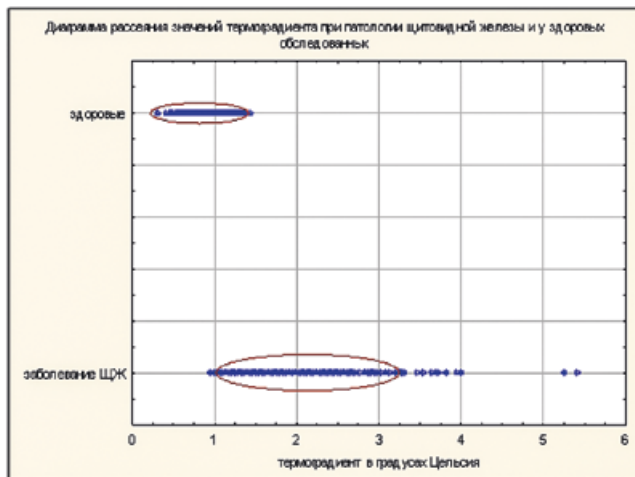
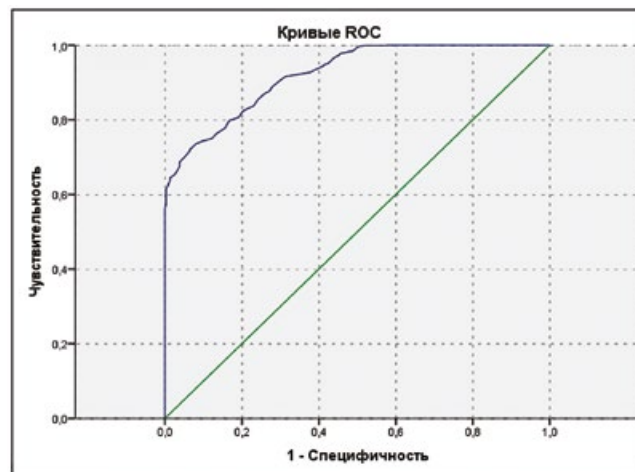
Рисунок 4. Диаграмма рассеяния значений $T_{\text{град}}$ в изученной выборке.

Рисунок 5. ROC-кривая по данным исследования.

Таблица 2
Значения и характеристики коэффициентов «beta»

	const β	β
Значение (95% ДИ)	9,984	-9,033
Стандартная ошибка	0,674	0,583
P для β	<0,000001	<0,000001
Статистика Вальда	219,7	239,8

*ДИ — доверительный интервал.

построенная классификация лучше, чем если бы классификация проводилась наугад. Значение свободного члена Const $\beta = 9,984$, углового коэффициента $\beta = -9,033$. В Табл. 2 представлены значения и характеристики коэффициентов β . Общий процент верных предсказаний 85,2%: наличие заболевания может быть верно предсказано в 91,8% случаев, а его отсутствие — в 68,8%.

Рассчитать вероятность наличия заболевания ЩЖ по полученному при ТПВ исследовании значению $T_{\text{град}}$ с вероятностью 91,8% «правильных попаданий» можно при помощи следующего уравнения:

$$\text{Вероятность патологии ЩЖ} = 1/1 + e^{(9,984 - 9,033 \cdot T_{\text{град}})}$$

В табл. 3 представлены рассчитанные по вышеприведенной формуле значения вероятности наличия заболевания ЩЖ для ряда значений $T_{\text{град}}$.

Для проверки корректности модели и уточнения характера изменения чувствительности и специфичности предложенного диагностического теста был применен ROC-анализ. Графически ROC-кривая представлена на рис. 5.

Точность прогноза для моде-

Таблица 3
Вероятность наличия заболевания ЩЖ при различных значениях $T_{\text{град}}$

Значение $T_{\text{град}}$, °C	Вероятность выявления заболевания ЩЖ, %
0,9	13,5*
1,0	27,9
1,1	48,8
1,2	70,2
1,3	85,3
1,4	93,5
1,5	97,3
1,6	98,9
1,7	99,5
1,8	99,8
$\geq 1,9$	99,9

ли в целом (площадь под кривой, OFC — Overall Fraction Correct) составила 0,922 (95% ДИ 0,908; 0,935), $p < 0,001$; то есть качество модели — «отличное» (см. табл. 1). Уровень $T_{\text{град}} 1,21^\circ\text{C}$ явился оптимальным порогом отсечения с максимальными значениями чувствительности (Se) 79,8% и специфичности (Sp) 83,3%: при наличии заболевания ЩЖ в 79,8% наблюдений уровень $T_{\text{град}}$ превышает $1,2^\circ\text{C}$, а среди здо-

ровых — в 83,3% случаев $T_{\text{град}}$ ниже этого уровня. Объединенная оценка чувствительности и специфичности — индекс Юдена — составила 0,631, что больше 0,5 и также подтверждает корректность модели. Относительный риск составил 2,396 (95% ДИ 2,207–2,585), то есть $T_{\text{град}}$ более $1,2^\circ\text{C}$ повышает вероятность наличия заболевания ЩЖ в 2,4 раза.

Положительный результат теста — $T_{\text{град}}$ выше $1,2^\circ\text{C}$ — правильно предсказывает наличие заболевания ЩЖ в 92,5% (прогностическая ценность положительного результата (PPV)). Прогностическая ценность отрицательного результата оказалась ниже и составила 61,4%. Следовательно, низкий градиент с меньшей вероятностью является гарантией отсутствия заболевания. Таким образом, тест проявил более ценные свойства маркера-диагноста (балансовая точность прогноза 0,815 — «отличный диагност», см. табл. 1), чем маркера-классификатора (балансовая точность диагноза 0,770 — «хороший классификатор»).

Если сместить точку отсечения в сторону повышения $T_{\text{град}}$ до уровня $1,4^\circ\text{C}$, то можно увеличить точность прогноза заболевания уже до 99,8%. В табл. 4 представлены все основные характеристики теста для оптимальной точки отсечения $1,2^\circ\text{C}$ и двух других произвольных точек $1,3^\circ\text{C}$ и $1,4^\circ\text{C}$.

Тестирование модели

Тестирование эффективности построенной модели проводили на независимой выборке численно-

Таблица 4
Характеристики предикторной значимости теста

	1,2°C	1,3°C	1,4оC
Точность прогноза (OFC)	0,808 (0,788–0,825)	0,864 (0,797–0,907)	0,822 (0,778–0,856)
Отношение шансов (Odds Ratio-OR)	19,699 (14,518–26,728)	49,899 (30,148–82,557)	588,603 (82,379–4205,606)
Относительный риск (Relative Risk-RR)	2,396 (2,207–2,585)	2,145 (2,052–2,211)	1,955 (1,914–1,963)
Чувствительность (Se – Sensitivity)	0,798 (0,785–0,810)	0,692 (0,682–0,698)	0,599 (0,594–0,600)
Специфичность (Sp – Specificity)	0,833 (0,798–0,865)	0,957 (0,932–0,974)	0,997 (0,984–1,000)
Индекс Юдена Se+Sp-1	0,631 (0,585–0,674)	0,649 (0,614–0,672)	0,596 (0,578–0,600)
Прогностическая ценность положительного результата теста (Positive Predictive Value — PPV)	0,925 (0,910–0,939)	0,977 (0,963–0,986)	0,998 (0,990–1,000)
Прогностическая ценность отрицательного результата теста (Negative Predictive Value — NPV)	0,614 (0,588–0,637)	0,545 (0,531–0,554)	0,489 (0,483–0,491)
Балансовая точность прогноза (Se+Sp)/2	0,815	0,824	0,798
Балансовая точность диагноза (PPV+NPV)/2	0,770	0,761	0,744

стью 314 человек в возрасте от 14 до 87 лет; средний возраст составил $44,4 \pm 17,5$ лет, Me 44,0 (31,0; 58,0); в тестовую группу были включены 18 мужчин и 296 женщин. Мужчины и женщины статистически значимо различались по возрасту: соответственно, $34,34 \pm 17,8$ лет, Me 36,0 (15,0; 45,0) и $45,4 \pm 17,4$ лет, Me 44,0 (31,5; 59,0); $p=0,019$, тест Манна-Уитни, и не различались по значению $T_{\text{град}}$: $1,51 \pm 0,39^\circ\text{C}$, Me 1,35 (1,22; 1,80) и $1,51 \pm 0,55^\circ\text{C}$, Me 1,39 (1,17; 1,73); $p=0,74$, тест Манна-Уитни.

Результаты проведения классификации в тестовой группе представлены в табл. 5.

В соответствии с точкой отсечения $T_{\text{град}} = 1,2^\circ\text{C}$ тестированием было правильно классифицировано (суммарно истинно-положительные и истинно-отрицательные результаты) 82,2 % наблюдений (258 из 314); в доле от целого — 0,822. Таким образом, точность предсказания (OFC) модели, созданной на основе выборки в 1420 наблюдений для точки отсечения $T_{\text{град}} 1,2^\circ\text{C}$, совпала

с результатами классификации в тестовой группе: 95 %-ый доверительный интервал OFC прогностической модели 0,808 (95 % ДИ 0,788–0,825) содержит результат классификации, полученный в тестовой группе — 0,822 (Табл. 6 и рис. 6). Ложные результаты (ложноположительные + ложноотрицательные) составили 17,8 % (56 из 314), или 0,178.

Среди испытуемых тестовой группы, у которых $T_{\text{град}}$ превысил $1,2^\circ\text{C}$, признаки заболевания ЩЖ другими методами были выявлены в 93,6 %

Таблица 5
Результаты классификации в тестовой группе

Результаты тестирования	Исходы		Σ	Доля заболевших	Доля здоровых
	Заболевание ЩЖ	Отсутствие заболевания ЩЖ			
$T_{\text{град}} > 1,20$ Тест положительный	204	14	218	0,936	0,064
$T_{\text{град}} < 1,21$ Тест отрицательный	42	54	96	0,438	0,562
Σ	246	68	314		

Таблица 6
Сравнение результатов классификации в тестовой группе и прогностических характеристик теста

	Характеристики прогностической модели	Результаты классификации в тестовой группе
Точность прогноза / классификации	0,808 (0,788–0,825)	0,822 (0,778–0,856)
Отношение шансов	19,699 (14,518–26,728)	18,735 (9,537–36,801)
Относительный риск	2,396 (2,207–2,585)	2,139 (1,776–2,514)
Чувствительность / доля носителей маркера среди больных	0,798 (0,785–0,810)	0,829 (0,801–0,851)
Специфичность / доля здоровых, не являющихся носителем маркера	0,833 (0,798–0,865)	0,794 (0,693–0,873)
Прогностическая ценность положительного результата / доля больных при положительном результате теста « $T_{\text{град}} > 1,2^\circ\text{C}$ »	0,925 (0,910–0,939)	0,936 (0,904–0,960)
Прогностическая ценность отрицательного результата / доля здоровых при отрицательном результате теста « $T_{\text{град}} > 1,2^\circ\text{C}$ »	0,614 (0,588–0,637)	0,563 (0,491–0,618)

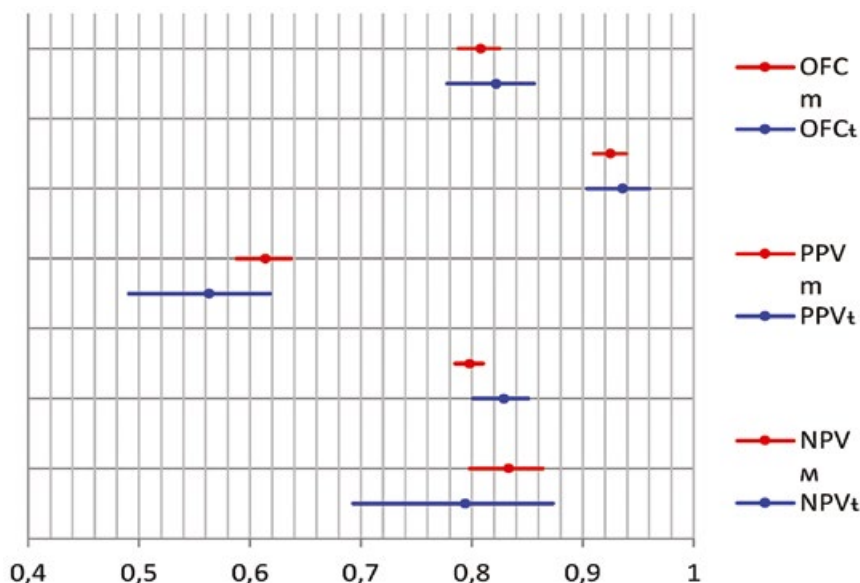


Рисунок 6. 95%-ые доверительные интервалы прогностических характеристик термоградиентного теста и результатов классификации в тестовой группе.

OFCm — точность прогноза модели, OFCt — точность классификации в тестовой группе, PPVm — прогностическая ценность положительного результата модели, PPVt — доля больных при положительном результате теста ($T_{\text{град}} > 1.2^\circ\text{C}$) в тестовой группе, NPVm — прогностическая ценность отрицательного результата модели, NPVt — доля здоровых при отрицательном результате теста ($T_{\text{град}} > 1.2^\circ\text{C}$) в тестовой группе.

наблюдений (204 из 218); иначе говоря, доля больных при положительном тесте «ТГ>1,2» оказалась 0,936, что совпало с предсказанием модели. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) проверяемой модели 0,925 лежит в 95%-м доверительном интервале от 0,910 до 0,939; тестовое значение 0,936 попадает в этот интервал табл. 6 и рис. 6).

Среди тех, у кого $T_{\text{град}}$ оказался ниже $1,2^\circ\text{C}$ — «тест отрицательный», отсутствие заболевания ЩЖ другими методами было подтверждено в 56,3% случаев (54 из 96), т.е. доля здоровых составила 0,563 и попала в 95%-ый доверительный интервал предсказания отрицательного результата модели 0,491–0,618. Совпадение корректно.

Доля носителей маркера среди больных оказалась даже несколько выше, чем в проверяемой модели, составив 0,829 и превысив верхнюю границу ее 95%-го доверительного интервала 0,810. Однако доверительный интервал тестируемой группы существенно шире из-за гораздо меньшего объема выборки и пересекает половину доверительного интервала модели; так что совпадение результатов можно считать корректным.

Визуально соотношение 95%-ых доверительных интервалов для одних и тех же пропорций в предсказательной модели и в тестируемой группе можно оценить по рис. 6.

Доля здоровых (0,794), не являющихся носителем маркера, наоборот, не достигает нижней границы показателя специфичности модели 0,798; но также имеет более широкую интервальную оценку (95% ДИ 0,963–0,873), которая целиком включает в себя доверительный диапазон модели (95% ДИ 0,798–0,865); совпадение корректно (Табл. 6 и Рис. 6).

Обсуждение результатов

Феномен изменения температуры в проекции ЩЖ при нарушении ее функции известен более 50 лет [19, 20]. Большинство исследований посвящено использованию тепловидения для поиска заболеваний, сопровождающихся повышением температуры (токсический зоб, онкопатология) [21, 22 и др.], при этом работы, описывающие критерии температурной нормы, единичны [23].

Исходя из существующих реалий, при планировании исследования были поставлены следующие задачи:

- на основании анализа термограмм здоровых и пациентов с патологи-

ей ЩЖ выбрать температурный критерий, характеризующий состояние «нормы» и «патологии»;

- проверить эффективность применения критерия для дифференцировки пациентов на «здоровых» и «больных»

Поскольку патологические изменения в ЩЖ проявляются как зонами повышения (тиреотоксикоз, рак), так и понижения температуры (аутоиммунный тиреодит) на термограммах, для объединения этих феноменов мы анализировали термоградиент ($T_{\text{град}}$) — разницу между максимальной и минимальной температурой внутри области интереса, очерченной на термограмме в проекции ЩЖ.

Анализ накопленного нами опыта, основанного на результатах обследования 1420 человек, показал, что значения показателя существенно отличаются в группах «здоровые» — $0,98 \pm 0,23^\circ\text{C}$, медиана $1,01(0,82; 1,15)$ и «больные» — $1,65 \pm 0,53^\circ\text{C}$, медиана $1,53(1,24; 1,90)$. Это позволило выдвинуть гипотезу о наличии бинарной связи между величиной $T_{\text{град}}$ и наличием / отсутствием патологии ЩЖ. Построенная методом однофакторной логистической регрессии модель подтвердила эту гипотезу. Проверочная ROC-кривая подтвердила качество модели как «отличное» на высоком уровне значимости $p < 0,001$: площадь под кривой / OFC 0,922 (ДИ95% 0,908; 0,935). Уровень $T_{\text{град}} = 1,21^\circ\text{C}$ явился оптимальным порогом отсека с максимальными значениями чувствительности (Se) 79,8% и специфичности (Sp) 83,3%: при наличии заболевания ЩЖ в 79,8% наблюдений уровень $T_{\text{град}}$ превышает $1,2^\circ\text{C}$, а среди здоровых — в 83,3% случаев $T_{\text{град}}$ ниже этого уровня.

При высоких значениях и чувствительности, и специфичности тест проявил более ценные свойства диагноста, чем классификатора: «отлично» предсказывал заболевание (балансовая точность прогноза 0,815) и несколько хуже исключал наличие патологии (балансовая точность диагноза 0,770).

Проверка жизнеспособности модели на независимой выборке из 314 человек подтвердила ее хорошие пре-

дикторные свойства: предсказание модели в достаточном проценте случаев (82,2%) совпало с результатами обследований.

Безусловно, «карта не есть местность», и любая математическая модель лишь приблизительно описывает состояние биологического объекта. Это актуально и в приложении к оценке состояния ЩЖ. Помимо очевидных случаев (наличие / отсутствие типичной клинической картины, УЗИ признаков и изменения концентрации гормонов в крови), существует «серая зона», где толкование результатов исследований (норма / патология) не столь однозначно: в наших наблюдениях это соответствовало значению температурного градиента $1,1^{\circ}\text{--}1,3^{\circ}\text{C}$. В интересах практики, ориентируясь на показатели 1°C и ниже для нормы и $1,4^{\circ}\text{C}$ и выше для патологии, можно быстро и просто оценить состояние ЩЖ у пациентов для выбора тактики лечения и отследить результаты принятого решения.

Определение значения $T_{\text{град}}$ происходит в автоматическом режиме программными методами обработки изображений и не требует от лица, проводящего исследование, большого прецедентного опыта, что является позитивным фактором в отношении распространения метода в качестве скринингового.

Выводы

1. Точность прогноза предложенного ТПВ метода диагностики заболеваний ЩЖ с использованием $T_{\text{град}}$ (площадь под кривой) составляет 0,922 (95% ДИ 0,908–0,935) на уровне значимости $p < 0,001$; то есть качество модели является «отличным».
2. Предложенный метод проявляет ценные свойства теста-диагностика: балансовая точность прогноза, то есть вероятность того, что значение $T_{\text{град}}$ у случайно выбранного больного больше, чем у случайно выбранного здорового, составляет 81,5% — «отличный диагност»; предсказательная ценность положительного результата теста (PPV) — 92,5% (95% ДИ 91,0–93,9).

3. Предложенный метод проявляет хорошие свойства теста-классификатора: балансовая точность диагноза — вероятность того, что значение признака-маркера у случайно выбранного здорового меньше, чем у случайно выбранного больного, составляет 77,0% — «хороший классификатор»; предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) — 61,4% (95% ДИ 58,8–63,7).
4. Проверка предсказательной способности термоградиентного метода, проведенная в тестовой группе численностью 314 человек, подтвердила высокую предикторную значимость разработанного метода.
5. С учетом применения комплекса программ «TVision» и разработанного в нем алгоритма автоматизированной программной обработки данных метод прост в применении, не требует большого практического опыта от исследователя и особых условий проведения обследований.

Список литературы

1. Haugen B. R., Alexander E. K., Bille E. K. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. ISBN 978-5-85502-237-7.
3. Воловик М. Г., Долгов И. М. Современные возможности и перспективы развития медицинского тепловидения // *Медицинский алфавит*. Современная функциональная диагностика. 2018. 25(3):45–51.
4. Зеновко Г. И. Результаты термографического обследования и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // *Вестник хирургии*. 1988. № 3. С. 74–76.
5. Камардин А. Н., Кузьмичев С. Термография в дифференциальной диагностике узлового зоба и рака щитовидной железы // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 1983. № 5. С. 70–74.
6. Орловская С. С. Термографические, экотермографические и цитологические аспекты гипертиреоза. Автореф. дис... канд. мед. наук. ВСНЦ СО РАМН. М., 1995. 25 с.
7. Филатов А. А., Святков А. В. Ультразвуковое и термографическое исследование щитовидной железы // *Медицинская радиология*. 1988. № 3. С. 78–82.
8. Шацова Е. Н., Попов В. А. Возможности ИК-термографии в диагностике тиреоидной патологии // *Проблемы эндокринологии*. 1989. Т. 35, С. 34–37.
9. Медицинское тепловидение. Учебное пособие (Ачкасов Е. Е., Воловик М. Г., Долгов И. М., Колесов С. Н.). М.: ИНФРА-М, 2019. 218 с., илл. www.dx.doi.org/10.12737/textbook_5ce64de5707d59.18786697
10. D'Arbo Alves M. L., Andrade J., Cherri J. et al. Papel da termografia na sele, c'ao de n'odulos tireoidianos de indicac, 'ao ciru'rgica // *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. 1988; Vol. 32, Is. 4.
11. Патент RU 2077258 (13) С1 «Способ диагностики гипопункции щитовидной железы». Попов В. А., Шацова Е. Н., Романова Т. Б., 1993.
12. Патент RU 2106109 (13) С1 «Способ диагностики гиперфункции щитовидной железы». Попов В. А., Шацова Е. Н., Романова Т. Б., Попова Н. С., 1994.
13. Ashok L., Sivanandam S. Diagnosis of thyroid disorder using infrared thermography // *International Journal of Pure and Applied Mathematics*. 2018. 119(7): 1085–1092. DOI: 10.1109/ICECA.2017.8203718
14. De Souza M. A., Bueno A. P., Magas V. Imaging Fusion between Anatomical and Infrared Thermography of the Thyroid Gland // *Conference: 2019 Global Medical Engineering Physics Exchanges / Pan American Health Care Exchanges (GMEPE/PAHCE)*. March 2019. DOI: 10.1109/GMEPE-PAHCE.2019.8717347
15. Vaz V. A. S. Diagnosis of Hypo and Hyperthyroid Using MLPN Network // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology* July 2014. 3 (7): 14314–14323.
16. Gavrilicia G., Ghemignia A. M., Gavrilicia M. R. Infrared signature analysis of the thyroid tumors // *European Conferences on Biomedical Optics*. International Society for Optics and Photonics, Volume 7371, 2009. doi: http://hdl.handle.net/10.1117/12.831756
17. Gonzalez J. R., Rodrigues E. O., Damiao C. P. et al. An Approach for Thyroid Nodule Analysis Using Thermographic Images // *Application of Infrared to Biomedical Sciences*, Springer Singapore, pp. 451–475, 2017. DOI 10.1007/978-981-10-3147-2_26
18. Ammer K., Ring E. F. J. Standard procedures in Medical Infrared Imaging. In book: *Medical Infrared Imaging. Principles and Practice*, Chapter: 32, Publisher: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2012. Editors: Mary Diakides, Joseph D. Bronzino, Donald R. Peterson, pp. 32.1–32.14.
19. Gros C., Bourjat P., Souther J. [Thermographic exploration of the thyroid body] // *J Radiol Electrol Med Nucl*. 1968 Nov;49(11):791–797. PMID: 5759883 [in French].
20. Rudolph H., Vaubel W. E. [Infrared thermometry in thyroid diseases] // *Munch Med Wochenschr*. 1968 Jan 26;110(4):198–202. PMID: 5695029 [in German].
21. Gopinath M. P., Prabu S., Classification of thyroid abnormalities on thermal image: a study and approach // *IIOABJ*, May 2016. Special issue (SCMDSA). Vol. 7, 5, 41–57.
22. Cetinkaya E. A., Koc K., Atilgan S. et al. Digital Infrared Thermal Imaging Analysis of Thyroid Nodules // *Current Medical Imaging Reviews*. 2018, Volume 14, Issue 5. DOI: 10.2174/1573405613666170712143944.
23. Rossato M., Burei M., Vettor R. Neck thermography in the differentiation between diffuse toxic goiter during methimazole treatment and normal thyroid // *Endocrine Imaging*. 2015; Vol. 28, pp. 1016–1017. DOI: 10.1007/s12020-014-0305-z.

Для цитирования. Долгов И. М., Воловик М. Г., Никитина О. В., Шкурят Т. П. Тепловизионный скрининг щитовидной железы: как нам отличить норму от патологии // *Медицинский алфавит*. Серия «Современная функциональная диагностика». — 2019. — Т. 3. — 29 (404). — С. 32–39.