

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧУВАШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.Н. УЛЬЯНОВА»

*На правах рукописи*



Степанов Владимир Геннадьевич

**Ультразвуковая диагностика «кальцифицированных» очаговых  
образований щитовидной железы**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
Тимофеева Любовь Анатольевна

Чебоксары – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	29
2.1. Объект исследования .....	29
2.1.1. Тип исследования, принципы рандомизации .....	34
2.2. Методы исследования .....	34
2.2.1. Ультразвуковое исследование .....	35
2.2.2. Морфологические исследования .....	37
2.2.3. Лабораторные исследования .....	38
2.2.4. Применение экспертных систем стратификации риска рака щитовидной железы .....	39
2.2.5. Статистический анализ .....	43
ГЛАВА 3. КАЛЬЦИФИКАТЫ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СИСТЕМАТИЗАЦИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА .....	44
ГЛАВА 4. УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ «КАЛЬЦИФИКАЦИЯ» В СИСТЕМЕ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ TI-RADS .....	66
4.1. Анализ категорий системы TI-RADS при узлах щитовидной железы .....	66
4.2. Оценка значимости признака «кальцификация» при использовании системы TI-RADS .....	78
4.3. Оценка значимости признака «микрокальцификаты» при использовании системы TI-RADS .....	85
4.4. Оценка значимости признака «макрокальцификаты» при использовании системы TI-RADS .....	90
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ПРИЗНАКА «КАЛЬЦИФИКАЦИЯ» В ШКАЛЕ McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) .....	97

5.1. Анализ параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) при дифференциальной диагностике узлов щитовидной железы .....	97
5.2. Оценка значимости признака «микрокальцификаты» при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score.....	113
5.3. Оценка значимости признака «макрокальцификаты» при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ .....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

При всем разнообразии патологии щитовидной железы (ЩЖ) наиболее часто встречаются очаговые патологические образования, которые на начальном этапе диагностики объединяет понятие «узловой зоб» [30, 146]. Различные по морфологии узлы ЩЖ представляют подчас сложную диагностическую проблему, поскольку подходы к лечению заболеваний отличаются, а подчас диаметрально противоположны [15]. В связи этим актуальным является не только выбор наиболее информативных методов диагностики, но и трактовка полученных данных. Большинство мировых клинических рекомендаций методом первой линии при диагностике узловой патологии ЩЖ считают ультразвуковое исследование (УЗИ) [70, 97]. Современные УЗИ-аппараты дают разнообразную информацию об узлах ЩЖ. Достоинством УЗИ является получение изображения в нескольких ракурсах и панорамно (при необходимости) с дополнительной оценкой сосудистого рисунка (доплер) [19]. Специалист УЗИ дает оценку на основании конкретных УЗИ-признаков [34]. Одним из наиболее «узнаваемых» всеми специалистами УЗИ-признаков являются локальные гиперэхогенные структуры, объединяемые термином «кальцификаты» (кальцинаты, calcificates) [158, 180]. Они были описаны одними из первых, поскольку в узлах ЩЖ они хорошо видны на УЗИ-аппаратах различного класса. При всей очевидности и успешности выявления кальцификатов узлов ЩЖ их оценка неоднозначна. Сложность оценки структуры, невозможность оценки тканевых структур узлов ЩЖ рядом и позади кальцификатов создают противоречивое мнение о них. Часть специалистов УЗИ считают, что наличие гиперэхогенных структур, закрывающих тканевые участки узла ЩЖ, могут быть «маскировкой» опухоли ЩЖ и того, что они, несомненно, являются признаком серьезной морфологической перестройки в узле ЩЖ [93, 139]. Другая часть специалистов считает, что только малая часть кальцификатов ЩЖ подлежит

«строгой» оценке, поскольку сами кальцифицированные структуры в плане развития опухоли мало опасны из-за малого числа железистых клеток.

На сегодняшний день отсутствует единое понимание значения кальцификатов, выявляемых при УЗИ ЩЖ. Общепринятая классификация кальцификатов узлов ЩЖ еще не разработана. В оценке кальцификации преобладают элементы гипердиагностики с акцентом на онкологическую патологию. При этом гиперэхогенность априори считается признаком кальцификации. В этом оценки специалистов УЗИ и патоморфологов различаются, поскольку для патоморфологов критериями являются наличие выпадения солей кальция и отложение их в клетках или межклеточном веществе, что заставляет проводить декальцинацию макропрепаратов перед окраской и изготовлением срезов. Они считают кальцификацию признаком скорее выраженной дистрофии тканей, чем опухолевой трансформации [42].

С учетом возникающих сложностей в интерпретации УЗИ узлов ЩЖ в 2009 году была предложена комплексная оценка признаков изображений с акцентом на стратификацию рисков наличия рака ЩЖ [61, 72]. На сегодняшний день в мире разработано несколько вариантов таких систем. В 2020 году была предложена российская версия TI-RADS, основанная на «больших» и «малых» признаках [29]. Так же, как и многие зарубежные системы, она в качестве значимого признака указывает на «кальцификацию» (градации «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты»). Разделение мотивировано различной частотой выявления кальцификатов в опухолях и доброкачественных узлах ЩЖ. Поэтому представляет интерес определение диагностической значимости признака «кальцификация» в структуре системы TI-RADS с учетом морфологического строения узлов ЩЖ [38].

Помимо систем, рассматривающих исключительно УЗИ-изображения, существуют методики комплексной оценки узлов ЩЖ с учетом данных клинического обследования, а также лабораторных и инструментальных методов исследования. Одной из них является шкала McGill Thyroid Nodule Score+ [44, 124]. Среди признаков, оцениваемых шкалой, также есть УЗИ-признак «кальцификаты»

(«макрокальцификаты» и «микрокальцификаты»). С учетом комплексной оценки представляет интерес диагностическое значение этого УЗИ-признака при узлах ЩЖ различного морфологического строения. Отсутствие единой классификации и системы оценки кальцификатов узлов ЩЖ и различия в оценках кальцификации диагностическими системами делают актуальным данное исследование, направленное на решение указанных вопросов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Большое число российских и зарубежных публикаций освещают различные аспекты диагностики очаговых образований ЩЖ, однако все еще сохраняются спорные и нерешенные вопросы. Авторы большинства клинических рекомендаций последних лет считают, что УЗИ является «золотым стандартом» при диагностике узловой патологии ЩЖ. Заключение УЗИ-специалисты формулируют на основании анализа отдельных признаков изображений. Но вариабельность оценок и отсутствие четких критериев признаков ведут к различным, подчас полярным заключениям. Сложности принятия единых решений часто зависят от того, что нет конкретных критериев оценки и не определены варианты трактовки изображений. Решение проблемы было найдено за счет создания «систем оценки изображений ЩЖ» – TIRADS [72]. Внедрение систем (их предложено более 20) позволило ввести определенные стандарты оценки изображений и уменьшить вероятность ошибок. Среди критериев оценки система определила в том числе и кальцификаты. К подобному заключению пришли создатели и других систем. В публикациях часто имеются указания на наличие кальцификатов в опухолях ЩЖ и доброкачественных узлах ЩЖ. При этом часто в протоколах УЗИ не конкретизируются особенности кальцификатов, а только констатируется факт их наличия. Таким образом, снижается диагностический вес признака.

Помимо УЗИ-систем имеются расширенные системы, включающие в себя различные диагностические методы. Наиболее известной является шкала McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS). Она также при стратификации использует признак

«кальцификаты», давая им конкретное балльное значение. Большая часть публикаций, в которых предлагаются различные системы оценки УЗИ при узловой патологии ЩЖ, описывает кальцификаты как фактор, заслуживающий особого внимания. В то же время в современной научной литературе подробный анализ выявления кальцификатов различного строения в узлах разнородного морфологического строения не проводился, тем более с использованием комплекса методов медицинской статистики. На основании оценки современных научных данных были сформулированы цель исследования и его задачи.

### **Цели и задачи исследования**

**Цель:** изучить диагностическое значение ультразвукового признака «кальцификация» узлов щитовидной железы, используемого современными диагностическими системами.

**Задачи:**

1. Провести структурный анализ ультразвукового признака «кальцификация» очаговых образований щитовидной железы.
2. Изучить прогностическое значение признака «кальцификация» в рамках системы стратификации риска TI-RADS.
3. Проанализировать диагностический потенциал ультразвукового признака «кальцификация» в шкале McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS).

### **Научная новизна**

В исследовании представлен оригинальный вариант классификации кальцификатов узлов ЩЖ, выявляемых в ходе УЗИ, основанный на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций и собственном фактическом материале.

Впервые в отечественной практике с позиции доказательной медицины изучена диагностическая значимость признаков «кальцификация»,

«макрокальцификаты» и «микрокальцификаты», используемых в рамках шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS).

С помощью многомерной медицинской статистики впервые проведен сравнительный анализ диагностической ценности признака «кальцификация» и его градаций, входящих в модифицированную многокомпонентную шкалу McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) и стратификационную систему TI-RADS. Доказано, что оба варианта комплексной оценки узлов ЩЖ с кальцификацией являются методиками высокого качества ( $AUC_{\text{McGill Thyroid Nodule Score+}} = 0,997$  и  $AUC_{\text{TI-RADS}} = 0,956$ ) в дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ. Подтверждено, что при комплексной оценке (шкале McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS)) диагностическое значение признака «кальцификация» превосходит диагностический потенциал признака, используемого системой TI-RADS.

На основании статистического анализа у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ определен диагностический вес УЗИ-признаков «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты», имеющих важное дифференциально диагностическое значение. С позиции доказательной медицины продемонстрировано их неоднозначное значение при различной очаговой патологии ЩЖ. Подтверждены важное значение признака «микрокальцификаты» в дифференциальной диагностике рака ЩЖ ( $AUC_{\text{McGill Thyroid Nodule Score+}} = 0,997$  и  $AUC_{\text{TI-RADS}} = 0,968$ ) и незначительная его роль при аденомах ЩЖ ( $AUC_{\text{McGill Thyroid Nodule Score+}} = 0,819$  и  $AUC_{\text{TI-RADS}} = 0,712$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе исследования подтверждено, что наилучшие результаты в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ достигаются при анализе комплекса исследований, ведущим из которых является УЗИ.

Работа показала, что УЗИ-признаки узлов ЩЖ имеют различное диагностическое значение, при этом кальцификация может как усложнять визуальную оценку, так и быть ключевым критерием в диагностике. В работе



на основании фактического материала выполнена систематизация вариантов кальцификации узловых образований ЩЖ с элементами прогнозирования. Предлагаемый вариант классификации основан на фактическом материале об узлах ЩЖ с уже известной морфологией и носит ретроспективный характер, для его проверки необходимо проспективное исследование.

Исследование подтвердило высокий диагностический потенциал отечественной стратификационной системы TI-RADS. С помощью методов медицинской статистики уточнено значение признаков «микрокальцификаты», «макрокальцификаты» и «кальцификация», используемых системой, при формировании тактики, в частности для формулировки показаний для ТАПБ. Исследование показало, что использование модифицированной шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) повышает вероятность постановки верного диагноза за счет дополнительного учета клинических и лабораторных показателей.

Проведенная сравнительная оценка системы TI-RADS и шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ показала, что оба варианта решений имеют высокие диагностические показатели, в частности параметры «чувствительность» и «специфичность» признака «микрокальцификаты» при выявлении рака ЩЖ, определяемые системой TI-RADS, составили 86,67% и 98,90%, а шкалой McGill Thyroid Nodule Score+ соответственно – 89,13% и 99,85%. Значения признака «макрокальцификаты» при диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ тоже имели высокие показатели: в рамках TI-RADS «чувствительность» – 97,9%, «специфичность» – 80,00%, в рамках шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ соответственно – 99,70% и 90,43%.

### **Методология и методы исследования**

Основой для диссертационного исследования стал анализ данных обследования 211 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. Исследование нерандомизированное, ретроспективное, открытое, независимое, когортное, поперечное. В исследование включены данные пациентов, оперированных в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства

здравоохранения Чувашской Республики. По данным патоморфологического исследования у 91 больного был установлен узловой коллоидный зоб, у 60 – аденомы ЩЖ, у 60 – рак ЩЖ. В работе использовали ретроспективные данные: УЗИ (В-режим, режимы цветного доплеровского картирования и энергетического доплера), цитологического и лабораторных методов исследования. При обработке данных использованы параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Полученные в ходе исследования результаты анализировали и сопоставляли с новейшими научными литературными данными. Исходя из вышесказанного методологической базой работы являются помимо эмпирических методов познания, таких как сравнение, наблюдение и измерение, и теоретические методы – формализация, обобщение, дедукция и классификация.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выявляемые при УЗИ кальцификаты узловых образований ЩЖ различного морфологического строения и размера неспецифичны, они являются проявлением различных деструктивно-дистрофических процессов.

2. Кальцификаты узлов ЩЖ при УЗИ имеют различные размеры и строение, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ и узлового коллоидного зоба и формировании тактики.

3. Диагностическая система TI-RADS (УЗИ) и шкала McGill Thyroid Nodule Score+ (мультипараметрическая) имеют высокие диагностические возможности, обусловленные комплексной оценкой многих признаков. Одним из наиболее значимых УЗИ-параметров обеих концепций оценки клинических случаев является кальцификация узловых образований ЩЖ.

4. При выявлении микрокальцификатов необходима дифференцировка их и псевдокальцификатов. Множественные (истинные) микрокальцификаты являются значимым критерием рака ЩЖ ( $0,997 \pm 0,0024$  McGill Thyroid Nodule Score+).

5. Макрокальцификаты в узлах ЩЖ чаще выявляются при длительно существующем коллоидном зобе (46,2%), однако их выявление в опухолях ЩЖ

достаточно велико (32,5%), что является основанием для рекомендации проведения цитологической оценки всех узлов ЩЖ с кальцификатами.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Согласно формуле специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки) работа соответствует пункту 1 области исследований: «Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, ... путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики» и пункту 2: «Определение нормативных качественных и количественных параметров, ... получаемых с помощью методов лучевой диагностики» паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика. Диссертация отражает возможности УЗИ при кальцифицированных узлах ЩЖ различного морфологического строения, что позволяет улучшить дифференциальную диагностику и качество оказания помощи пациентам.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 6 от 01 декабря 2023 года). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», протокол № 22 от 23 ноября 2023 г.

Комиссия по проверке первичной документации, явившейся основанием для диссертационной работы, установила правильность оформления и точную регистрацию всех результатов проведенных исследований в установленном порядке. Достоверность представленных материалов исследований и расчетов подтверждается наличием и четкой регистрацией первичной документации. Объем и структурированность представленного клинического материала, использованные

методы, логичность изложения теоретических и практических аспектов работы, наглядность презентации позволяют прийти к заключению, что выводы и научные положения исследования являются достоверными.

Апробация диссертации проведена на межкафедральном совещании ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 7 от 01 февраля 2024 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены на: Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020, 2021, 2022, 2023» (Москва, 2020, 2021, 2022, 2023); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2021); Конгрессе с международным участием, посвященном 30-летию Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) (Москва, 2021); XVI, XVII, XVIII научно-практических конференциях с международным участием «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс современных томографических методов 2021, 2022, 2023» (Москва, 2021, 2022, 2023); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2021, 2022, 2023); VIII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» (Чебоксары, 2022); Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета «Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог» (Чебоксары, 2022); IX межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи: современные технологии лечения и реабилитации в практике врачей различных специальностей», посвященной 45-летию БУ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (Чебоксары, 2022); V, VI Всероссийских конгрессах с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2022, 2023); VII, VIII Форумы «Онлайн диагностика 3.0» (Москва, 2022, 2023).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в деятельность учреждений здравоохранения, подведомственных Министерству здравоохранения Чувашской Республики; в повседневную клиническую практику работы отделений ультразвуковой диагностики АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики г. Чебоксары; БУ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашской Республики г. Чебоксары.

Результаты исследования используются в образовательном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

## **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Исходя из поставленных цели и задач автором был определен дизайн исследования. Автор самостоятельно провел изучение отечественных и зарубежных научных публикаций по планируемой теме исследования и составил литературный обзор. Автор определил методики, отвечающие задачам работы, им разработаны первичные протоколы с адаптацией их планируемому математическому анализу. Автор участвовал в разработке и заполнении базы данных, содержащей информацию о больных с кальцификатами узлов ЩЖ, что позволило выполнить статистический анализ с позиций современной доказательной медицины. Весь материал, который представлен в работе, статистически обработан и проанализирован самим автором. Автор самостоятельно интерпретировал результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автор принимал активное участие к подготовке публикаций и научных статей по теме диссертационного исследования в научных журналах, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России и индексируемых в базе данных Scopus.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 17 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus; 3 научные статьи – в иных изданиях; 1 методические указания, 1 учебное пособие, а также 8 тезисов конференций и материалов конгрессов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы представлен 181 источником, включая 62 работы отечественных и 119 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 58 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Узлы щитовидной железы (ЩЖ) – часто встречающиеся структурные изменения (распространенность у взрослых до 33–68% [9, 71, 83, 112, 177] этого эндокринного органа, которые не всегда имеют клинические проявления. По мнению E. Papini et al. (2002) и S.J. Mandel (2004), более 90% выявляемых узлов ЩЖ являются клинически незначимыми доброкачественными образованиями [120, 142]. Вместе с тем нельзя сбрасывать со счетов их несомненный дисфункциональный, в том числе стрессовый [149] и онкологический, потенциал [138]. Поэтому сегодня не кажется странным отсутствие единого мнения о значимости данной патологии, которое варьирует от демонстративно созерцательного [6, 170] до активно агрессивного [76, 95]. Даже в случаях, когда узел ЩЖ является цитологически доброкачественным и сонографически не вызывает подозрений, клиницисты подчас сталкиваются с проблемами ведения и лечения этих пациентов [33, 101], поскольку отсутствует обоснованная уверенность в характере дальнейшего развития патологии, так как современные знания естественного течения узлов ЩЖ являются неполными. Несмотря на явно критичное отношение к скрининг-исследованиям патологии ЩЖ, в частности с помощью УЗИ [4, 67], и периодические запреты на их проведение, массовые обследования с помощью УЗИ в последние годы с достойной уважения постоянностью продолжают проводиться в большинстве стран мира [16, 53, 92, 169]. Результаты этих исследований убедительно говорят о том, что проблемы узловой патологии ЩЖ далеки от своего решения. Во-первых, это касается большого числа «темных» пятен в изучении этиопатогенеза [9], в связи с чем отсутствует эффективная система профилактики. Во-вторых, более важным является отсутствие до сих пор единой постоянной лечебной стратегии, принятой во всем мире. Появляющиеся ежегодно методические рекомендации и гайдлайны [5, 171, 172] с широтой, заслуживающей уважения, легко предлагают новые решения проблемы очаговых образований ЩЖ. В то же время они часто рекомендуют отказаться от положений, которые позитивно и однозначно принимались всего 5–7 лет назад. В связи с этим закономерно сформировалось мнение о непостоянности и «зыбкости

части положений» последних руководств по тактике при узловом зобе [64], сформулированных на короткий промежуток времени. Вместе с тем необходимо отметить, что появились определенные успехи, которые прежде всего касаются диагностических подходов к использованию разнообразных современных методик [17, 98] и позволяют решить некоторые задачи, но не проблему в целом [74, 162].

Можно уверенно сказать, что одним из ведущих и экспертных методов диагностики патологии ЩЖ на сегодняшний день является УЗИ [52, 61, 120, 168, 178], которое нашло чрезвычайно широкое распространение во всем мире. Ультразвуковое изображение, получаемое на экране монитора, является в большинстве случаев наглядным отражением глубины и выраженности структурных патологических изменений в органе [26, 111]. Это создает уникальные возможности для неинвазивной диагностики на догоспитальном этапе с высокой долей прогнозирования [45, 47]. Однако, говоря о характере многообразия различных изменений в ЩЖ (диффузных и очаговых), необходимо отметить, что подобное многообразие позволяет достаточно широко трактовать полученный паттерн, в значительной степени исходя из настроек оборудования и опыта и знания специалиста, проводящего исследование [56]. Несмотря на появление новых опций УЗИ аппаратов, по-прежнему не найдены ключевые признаки, позволяющие уверенно проводить дооперационную диагностику [32, 37, 175]. Поэтому можно утверждать, что, несмотря на мнение, что УЗИ является приоритетным методом диагностики структурной патологии ЩЖ, зачастую определяющим лечебно-диагностическую тактику, до сих пор нет четкого консенсуса в отношении не только значения данных при выборе узлов ЩЖ для ТАПБ под контролем УЗИ [18, 27, 89, 119, 115], но и стандартизации терминологии для УЗИ-признаков [108] и прогностических возможностей УЗИ [10, 29].

Основной акцент применения УЗИ направлен на топическую и параметрическую диагностику патологии ЩЖ, однако при выполнении метода выявляются конкретные ультразвуковые признаки и эффекты, которые могут косвенно указывать на морфологическую природу узлов ЩЖ. По мнению T. Rago et al. (2022), наиболее характерными признаками злокачественных новообразований ЩЖ при УЗИ являются признаки: спикულიрованные края, микрокальцификаты,



форма, «высота > ширины» и выраженная гипэхогенность [37, 137]. Данное мнение основывается на многолетних исследованиях [84, 174], которые проводились в мире, в том числе и в нашей стране [3, 8, 21, 31, 43, 45, 47, 49].

В 2022 году на основании проведенного метаанализа 14 исследований, проведенных в 2005–2020 годах, группа исследователей из Италии пришла к заключению, что к ультразвуковым признакам с самым высоким отношением диагностических шансов по выявлению рака ЩЖ необходимо отнести «измененные лимфатические узлы» (DOR: 56,0; 95% ДИ: 26,0–119,0), «высота > ширины» (6,0; 95% ДИ: 2,0–16,0), микрокальцификаты (13,0; 95% ДИ: 6,0–29,0) и неровность контуров (9,0; 95% ДИ: 5,0–17,0) [91]. В то же время другие исследователи наряду с указанными выше признаками наиболее вероятными критериями рака ЩЖ считают неправильный контур [82, 87, 134, 161], субкапсулярное расположение, усиление внутриузловой васкуляризации [40, 113] и гипэхогенность [43, 49, 154]. По мнению S.J. Chen et al. (2009) и J.H. Kim et al. (2018), эхогенность узлов ЩЖ связана с их составом и клеточной структурой [78, 117]. J.Y. Lee et al. (2020) считают, что риск малигнизации явно и умеренно гипэхогенных узлов ЩЖ значительно выше, чем у слегка гипэхогенных узлов ( $p < 0,001$ ) [176]. В их исследовании неоднородные, преимущественно гипэхогенные, узлы ЩЖ показали значительно более высокий риск малигнизации, чем преимущественно изо- или гиперэхогенные узлы ЩЖ ( $p < 0,001$ ). Однако ни в одних рекомендациях нет стандартизированных шаблонов оценки эхогенности ЩЖ, мышц и окружающих тканей [69, 151]. Поэтому при определении эхогенности специалисты УЗИ дают собственную субъективную оценку, на которую влияет не только изменчивость модулей, но настройки оборудования и их собственный опыт. Попытки использования гистограммы для стандартизации эхогенности очаговых образований ЩЖ не дали положительного результата.

Также имеются работы, указывающие на наибольшую вероятность наличия опухолей ЩЖ при солидном характере образования, выраженных нарушениях эхоструктуры и изменениях паратиреоидных структур [1, 100, 133]. Сложно не согласиться, что явные признаки инвазии в окружающие структуры [173]

и дессиминированное поражение лимфатических узлов [2, 22] однозначно свидетельствуют об онкологическом поражении, но в таких ситуациях на первых план выходят другие методы исследования, в частности ПЭТ [159].

В числе признаков, которые могут быть «маркерами» опухолевого процесса, также указываются неоднородность структуры [145], преобладание в узле градации «гипоэхогенности» над окружающими структурами, тенденция к росту [143], нечеткость границ [43], хаотичность сосудистого рисунка при доплеровском исследований. Исходя из вышесказанного, можно говорить о значительном числе УЗИ-признаков, однако ни один из них не является критериальным [21, 86, 169].

Неудовлетворенность статичной описательной оценкой отдельных УЗИ-признаков привело к закономерному решению – возникновению попыток интегральной оценки комплекса наиболее значимых УЗИ-признаков, что вылилось в создание стратификационных систем [10, 18, 20, 27, 29, 43, 49, 72, 110, 97]. На сегодняшний день существует более 20 различных систем. К числу наиболее известных и популярных относятся международные системы оценок BTA, ATA, ARC-TIRADS, корейская TI-RADS, EU-TIRADS [24, 39, 147, 172]. В 2021 году был предложен китайский вариант [63]. Все эти системы объединяют различные наборы отдельных УЗИ-признаков с последующим созданием паттернов, указывающих на различную вероятность опухолевого роста, и формированием показаний для выполнения ТАПБ. Необходимо отметить, что набор УЗИ-признаков и их диагностический вес в системах различны так же, как и градации, однако во всех системах присутствует признак «кальцификаты».

Поскольку диагностический вес УЗИ-признаков различен, в последние годы некоторые исследователи более углубленно начали изучать отдельные признаки. В частности, к числу критериев, с высокой долей вероятности указывающих на наличие рака ЩЖ, относится критерий «высота узла ЩЖ больше его ширины» (TTW) [150]. Впервые этот признак (присвоив ему имя) ввели в научную и практическую деятельность J.Y. Kwak et al. в 2011 году, с тех пор он уверенно вошел во многие диагностические протоколы [165]. Многие авторы считают этот признак одним из ведущих [68, 148]. Однако в 2022 году в Германии было

проведено многоцентровое комбинированное (ретроспективное и проспективное) исследование, которое показало неоднозначность оценки данного признака [127]. Было установлено, что узлы с признаком TTW чаще располагаются в дорсальной половине ЩЖ и часто связаны с дорсальным выпячиванием (бугорок Цукергангля) ЩЖ. В такой ситуации признак TTW у доброкачественных узлов связан с определенным анатомическим строением самой ЩЖ. Частоту узлов TTW и их преимущественную доброкачественность авторы объяснили полюсной концепцией роста зоба. Разница между низким риском малигнизации узлов TTW, обнаруженным проспективно, и высоким риском, обнаруженным ретроспективно, авторы трактовали как результат положительного предварительного отбора ретроспективном этапе исследования.

Под признаком «спикулообразный» контур обычно имеют в виду неровность его с шипообразными выпячивания на его поверхности. В перечне «неблагоприятных» признаков по раку ЩЖ он также занимает одно из ключевых мест [32, 54, 57]. Вместе с тем наличие ровных четких контуров не может гарантированно свидетельствовать о доброкачественности процесса [11, 62].

К числу признаков, указывающих на активную перестройку в очаговых образованиях ЩЖ, L. Hegedüs (2009) и N. Nishida (2006) отнесли усиление васкуляризации при доплеровском исследовании, мотивируя это тем, что одной из отличительной черт раковых опухолей различных локализаций являются новообразованные сосуды [73, 107]. Д.Г. Заридзе (2004), O.V. Panta et al. (2018) и Лелюк В.Г. и соавт. (2007) также считают, что изменение сосудистой архитектоники и усиление кровотока являются важным диагностическим критерием опухолей ЩЖ [14, 128]. Однако большинство специалистов считает, что увеличение васкуляризации узла ЩЖ не является маркером злокачественного новообразования [153, 181]. По данным H.J. Moon et al. (2010) и R.Q. Li (2016) результаты цветового доплеровского картирования вообще не являются полезной отличительной чертой при идентификации рака ЩЖ [77, 99].

Выраженная гипэхогенность высоко специфична для злокачественных новообразований – до 92–94% [96]. Гипэхогенная эхоструктура была связана

со злокачественным новообразованием, но не была значимой после поправки на множественные сравнения. Таким образом, в большинстве случаев оценка специалистом узлов ЩЖ по той или иной стратификационной системе зависит его опыта и личного ранжирования признаков. Наиболее стабильными во всех системах являются оценки небольшого числа УЗИ-признаков, среди которых, как правило, фигурирует кальцификация.

На особое значение признака «кальцификаты» при описании узлов ЩЖ с высоким злокачественным потенциалом специалисты обращали внимание и ранее, первые публикации относятся к семидесятым годам прошлого века [103, 122]. По мнению К.У. На (2013), особенностью большинства злокачественных опухолей ЩЖ является усиление стромального компонента, проявляющегося уплотнением узлового образования, вплоть до образования костных структур [129]. Первые публикации о кальцификатах узлов ЩЖ датируются началом 1980-х годов. Однако затем возобладало мнение о том, что кальцификаты в ЩЖ могут возникать как при доброкачественных, так и при злокачественных заболеваниях ЩЖ, и их обнаружение при УЗИ часто игнорируется клиницистами как случайная находка, не имеющая большого значения [163].

Большинство авторов считают микрокальцификатами «точечные» очаги без задних акустических артефактов  $< 1$  мм в диаметре [121]. В противном случае кальцификацию было предложено классифицировать как макрокальцификацию или артефакты треугольной реверберации с уменьшающейся шириной более глубоких эхо-сигналов, называемых артефактами «хвоста кометы» [85].

В 2007 году D.Y. Yoon et al. в ходе исследования пациентов с «периферическими кальцификатами» установил, что только 18,5% узлов ЩЖ с периферической кальцификацией были злокачественными, а 81,5% были доброкачественными, однако это позволило им сделать вывод о том, что относительно высокая распространенность злокачественных новообразований и отсутствие надежного критерия злокачественности узлов ЩЖ с периферическим кальцинозом указывают на то, что в этих случаях оправдана ТАПБ или включение дополнительных опций УЗИ [131]. Авторы высказали мнение, что кальцификация

периферического края узла ЩЖ не позволяет отличить доброкачественные узлы от злокачественных, то есть периферическое обызвествление не является основанием для утверждения наличия рака ЩЖ. Однако в 2008 году вышла работа M.J. Kim et al., в которой авторы подтверждали, что обызвествление в структуре узлов ЩЖ часто связано с морфологической перестройкой узлов, а точнее со злокачественными новообразованиями [94]. В 2006 году вышла работа, авторы которой утверждали, что частота кальцификации значительно выше при карциноме ЩЖ, чем в группе доброкачественных новообразований ( $p < 0,001$ ) [75]. В 2019 году H.S. Malhi et al. (2019) провели собственную оценку злокачественного потенциала сонографического признака «периферические кальцификаты» [132]. Из 97 узлов ЩЖ с периферическим кальцинозом 27% оказались злокачественными при ТАПБ. По мнению исследователей, необходимо давать более глубокую оценку этому признаку, в частности были ли обызвествления непрерывными или прерывистыми, видны ли из-за кальцификатов внутренние компоненты узла ЩЖ, есть ли экструзия мягких тканей за пределами обызвествлений? Кроме того, определенное значение может иметь процент замещения кальцификацией объема узла. Непрерывность периферических кальцификатов, видимость внутренних компонентов и экструзия мягких тканей за пределы кальцифицированного края не показали значимой связи с доброкачественными или злокачественными узлами. При проверке мнения группы экспертов было установлено, что исследователи имели хорошее согласие в отношении непрерывности периферического обызвествления ( $\kappa = 0,63$ ; 95% ДИ = 0,53–0,73) и умеренное согласие в отношении видимости внутренних компонентов ( $\kappa = 0,43$ ; 95% ДИ = 0,35–0,51) и процента узла, вовлеченного в краевые кальцификации ( $\kappa = 0,52$ ; 95% ДИ = 0,44–0,59). Относительно экстраодулярной экструзии мягких тканей согласие было удовлетворительным ( $\kappa = 0,32$ , 95% ДИ = 0,24–0,39).

D.M. Richman et al. (2018), указав на неоправданную унификацию (без конкретных скринов) признака, предложили градацию кальцификатов на ободковые, крапчатые, грубые или их комбинацию [167]. Наибольший онкологический риск, по их мнению, представляют крапчатые кальцификаты.

По итогам исследования наличие крапчатых кальцификатов отдельно или в сочетании с крупными кальцификатами сильно коррелировало со злокачественными новообразованиями (49 из 84, или 58,3%, против 28 из 320, или 8,8%,  $p < 0,001$ ). Девять узлов имели комбинацию типов кальцификации: семь содержали как грубые, так и крапчатые кальцификации (4 – злокачественных, 3 – доброкачественных), а 2 содержали грубые и краевые кальцификаты (оба доброкачественные). Z. Lu et al. (2011) предложили свою градацию кальцификатов на макрокальцификаты, микрокальцификаты, краевые кальцификаты и изолированные кальцификаты [80]. Обызвествление авторы выявили в 49,6% случаев рака ЩЖ, но оно присутствовало и в доброкачественных узлах (15,7%). Микрокальцификаты чаще встречались в локусах рака ЩЖ, чем в доброкачественных узлах (33,7 против 6,4%;  $p < 0,001$ ). На основании полученных данных авторы определили чувствительность (33,7%) и специфичность (93,6%) наличия микрокальцификатов, как маркера малигнизации.

Кальцификация, по мнению К.А. Seiberling (2004), определяется как гиперэхогенный очаг с задней тенью или без нее [144]. Кальцификаты могут наблюдаться как в доброкачественных, так и в злокачественных узлах ЩЖ. Отсутствие задней тени не исключает обызвествления, так как некоторые обызвествления слишком малы, чтобы образовать заднюю тень. Точечные гиперэхогенные очаги с артефактами реверберации обусловлены коллоидными материалами и могут отличаться от кальцификации на УЗИ с определенным вариантом ошибки. В некоторых исследованиях сообщается, что все типы кальцификации, наблюдаемые при УЗИ, увеличивают вероятность злокачественного новообразования ЩЖ. В частности, артефакты в виде хвоста кометы могут представлять собой плотные коллоидные, фибриновые отложения, но в то же время – и микрокальцификаты. Наличие артефактов хвоста кометы в кистозном узле ЩЖ чаще всего с высокой степенью свидетельствует о доброкачественности, но не может исключить злокачественность.

Было предпринято несколько попыток систематизировать и классифицировать кальцификаты. В частности, было предложено классифицировать кальцификаты

следующим образом: микрокальцификаты – мелкие точечные экзогенные очаги размером 1 мм и менее с задней тенью или без нее; макрокальцификаты – точечные экзогенные очаги размером более 1 мм; грубые или периферические и пограничные кальцификации. Отдельные микрокальцификаты в силу малого размера, как правило, не дают акустическую тень, но при их слиянии или их близком расположении эффект «акустической тени» становится явным [38].

При гистологическом исследовании микрокальцификаты полиморфны. Они могут соответствовать псаммомным тельцам, которые представляют собой круглые, пластинчатые, кристаллические, кальцифицирующие отложения размером 10–100 мкм, характерные для диффузного токсического зоба [126] и папиллярной карциномы ЩЖ [25, 116]. Также они могут быть в структурах коллоидного зоба, аутоиммунного тиреоидита, фолликулярного рака ЩЖ и анапластического рака ЩЖ. Микрокальцификаты с высокой вероятностью указывают на злокачественность со специфичностью 86–95% и положительной прогностической ценностью 42–94% [163]. Отечественные исследователи также считают, что наличие микрокальцификатов являетсястораживающим признаком вероятности злокачественного процесса в ЩЖ, по их мнению, они наблюдаются в 41,2% случаев рака ЩЖ [50]. По мнению А. Левински и З. Адамовски (2013), микрокальцификаты выявляются в 26–70% случаев рака ЩЖ [13]. Они считают, что наличие кальцификатов в узлах ЩЖ независимо от их внешнего вида и размера свидетельствует о злокачественном образовании. Их поддерживают и другие исследователи [164]. И.Р. Катерлина с соавт. (2008) отмечают, что при различных формах рака ЩЖ варианты кальцификации отличаются: при папиллярном раке ЩЖ они располагаются произвольно по всей ткани узла, при медуллярном раке ЩЖ кальцификаты более крупного размера и расположены в центральных зонах опухоли, а для фолликулярного рака ЩЖ они нехарактерны, но при их наличии они располагаются на периферии опухолей [58].

T. Gong и J. Wang (2012) проанализировали значение кальцификации при дифференциации рака ЩЖ и молекулярные механизмы образования кальцификации [105]. Авторы утверждают, что псаммомные тельца, связанный с Runt

транскрипционный фактор 2, остеокальцин, остеопонтин и интегральный клеточный гликопротеин CD44v6 играют важную роль в молекулярных механизмах образования кальцификации при раке ЩЖ. Считается, что крупные дистрофические кальцификаты неправильной формы могут быть обусловлены некрозом тиреоидной ткани и наблюдаться как в доброкачественных, так и в злокачественных узлах ЩЖ. Условием для их развития являются циклы прогрессивного роста и ремиссии на фоне изменения кровотока, что ведет к фиброзу, геморрагиям, кистозной дегенерации и кальцификации. Отложение солей кальция может быть как в железистых структурах, так и в межучной соединительной ткани ЩЖ. Иногда выраженность кальцификации связывают со «старостью узла», развитием дегенеративных и склеротических процессов. Значения периферической кальцификации, кальцификации по типу «яичной скорлупы» или кальцинированной сферы («белый рыцарь») являются темой обсуждения с точки зрения дифференциации между доброкачественными и злокачественными узлами ЩЖ. В давно существующих гиперпластических узлах ЩЖ может присутствовать такой эффект, как кальцификация периферического края. Однако очаговая кальцинированная структура внутри узла типа «яичной скорлупы» (узел в узле), связанная с наличием толстого и выраженного гипохогенного ореола вокруг или внутри узла ЩЖ, может быть прогностическим признаком малигнизации [130].

По данным исследования D.G. Na et al. (2016), только микрокальциноз был независимым прогностическим признаком злокачественности в группе частично кистозных узлов ЩЖ ( $p = 0,006$ ), а микрокальцификаты и спикულიрованные/микродольчатые края были независимыми предикторами злокачественности в группе изо- и гиперэхогенных узлов ЩЖ ( $p = 0,002$  и  $p = 0,015$  соответственно) [129].

Соноэластография ЩЖ также используется для характеристики узлов ЩЖ [7]. Фактически, низкая эластичность узлов ЩЖ при УЗИ связана с более высоким риском малигнизации за счет перестройки сосудистого русла, в то же время неоднородность с повышенной жесткостью ткани узла ЩЖ указывает на перестройку с формированием структур, отличающихся от фолликулярного



эпителия. Вместе с тем грубые кальцификаты могут быть причиной ложно положительных результатов эластографии [88, 106].

Таким образом, применяемый в практике ультразвуковой признак «кальцификаты» в изолированной оценке достаточно сложен. Он рассматривается специалистами УЗИ достаточно индивидуально, несмотря на свои конкретные ультразвуковые характеристики. В первую очередь это связано с тем, что данный признак достаточно легко регистрируется в силу своей гиперэхогенности, что нетипично для ткани ЩЖ. Также рассмотрение его в отрыве от всего комплекса информации о течении заболевания и данных лабораторных исследований не позволяет в полной мере оценить его «диагностический вес» [38, 48].

Исследование цитологического материала, получаемого при ТАПБ, не всегда дает конкретный ответ о природе очаговых образований ЩЖ [59], что создает дополнительные проблемы для клиницистов, в частности для хирургов и онкологов [156], которые ориентируются в первую очередь на данные УЗИ. По данным D.S. Cooper et al. (2009), при оценке гиперэхогенных узлов ЩЖ в 5% по данным цитологического исследования специалисты дают ложно положительный результат [141], а, по мнению S.H. Woo et al., в 7% анализируемая картина характеризуется как неопределенный результат [179]. При повторных ТАПБ таких узлов ЩЖ также не всегда удается получить конкретный ответ, чаще всего (в 67,5 %) при повторных ТАПБ получают недиагностический цитологический результат.

По мнению M.L. Khoo et al. (2002), в клинических случаях, когда кальцификация отмечается в солитарном узле ЩЖ, риск малигнизации очень высок [163]. Поэтому авторы считают, что у таких больных операция должна быть рекомендована независимо от результатов ТАПБ. В связи с достаточно широким трактованием УЗИ-признака «кальцификация» представляет интерес изучение его диагностического веса не как изолированного признака, а в структуре современных ультразвуковых стратификационных систем.

Исходя из того, что оценка патологического процесса в ЩЖ является комплексной проблемой, рядом специалистов было предложено для оценки каждого конкретного клинического случая учитывать данные УЗИ (TIRADS)

и цитологического исследования (Bethesda), а также ряд других (анамнестических и клинических) параметров [35]. Примером этого является предложенная в 2011 году шкала McGill Thyroid Nodule Score (MTNS) [123], которая первоначально была основана на балльной оценке 22 переменных показателей. Необходимо отметить, что из большого числа УЗИ признаков разработчики шкалы также наряду с признаками «пониженная эхогенность», «повышенная васкуляризация», «высота больше ширины» и «лимфаденопатия» выбрали признак «кальцификация» (все ее варианты без конкретной оценки) [44].

Одним из объяснений интереса к использованию указанной шкалы считается то, что ранее были установлены определенные закономерности в развитии и росте узлов ЩЖ [157], в частности высокий риск роста узлов ЩЖ при многоузловом характере процесса, диаметре узлов более 7,5 мм, мужском поле, а также объем основных узлов ЩЖ более 0,2 мл. Было установлено, что у нерожавших женщин рост узлов ЩЖ зависит от возраста, а у пожилых женщин – от сроков менопаузы, наличия вредных привычек (курение) и избыточной массой тела. В то же время ни ультразвуковые признаки, ни уровень ТТГ не были связаны с ростом узла ЩЖ так же, как и степень йодного дефицита [114, 160].

По мнению Е.А. Сибек et al. (2021), при выработке подходов к диагностике и ведению детей с узлами ЩЖ специалисты должны основываться на поэтапной оценке, включающей клинические, лабораторные данные и данные УЗИ [81].

Используя диагностическую шкалу McGill Thyroid Nodule Score (MTNS), М. Canfarotta et al. (2017) установили, что для рака ЩЖ были характерны более высокие значения индекса MTNS (доброкачественные узлы ЩЖ –  $5,72 \pm 3,03$ ; рак ЩЖ –  $16 \pm 3,13$ ;  $p < 0,05$ ) [124]. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность шкалы при раке ЩЖ составили 100%, 94,4% и 83,3% при числе полученных баллов, равном 10, и соответственно 80%, 100% и 100% при числе баллов, равном или больше 11. В узлах ЩЖ с цитологическим заключением Bethesda III и Bethesda IV шкала показала хороший потенциал в дифференциации доброкачественных узлов и рака ЩЖ (средние баллы были 7,95 и 12,5 соответственно ( $p = 0,006$ )).

R. Varshney et al. провели ретроспективное исследование, направленное на установление частоты злокачественных новообразований ЩЖ в соответствии с результатами их оценки по шкале McGill Thyroid Nodule Score (MTNS) [155]. При разделении клинических случаев на подгруппы: доброкачественные (I), неопределенные (II) и подозрительные на злокачественные и злокачественные (III) были получены данные, которые позволили говорить о позитивных перспективах применения данной шкалы.

S. Khalife et al. (2016), выполнив расширенное исследование, также рекомендуют шкалу McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS+) как ценную систему оценки, используемую для точного определения общего риска злокачественного новообразования у пациентов [156]. Вариант MTNS+ основан на 23 известных факторах риска рака ЩЖ, которые сведены в таблицу, а затем им присвоен процентный риск малигнизации. Шкала McGill Thyroid Nodule Score (MTNS), основанная на клинических, ультразвуковых (УЗИ) и цитологических критериях, недавно была изменена и изучена в пилотной педиатрической группе с хорошими результатами [90].

В 2018 году группа российских исследователей предложила при оценке злокачественности узлов ЩЖ использовать «Петровский» диагностический балльный показатель, который, по сути, был клоном шкалы McGill Thyroid Nodule Score (MTNS) [23]. В его создании приняли участие хирурги-онкологи, цитологи, лучевые диагносты, специалисты по радиоизотопной диагностике, эндокринологи. Балльная оценка узлов ЩЖ, по мнению авторов, должна строиться с учетом данных УЗИ (TI-RADS), цитологического исследования (Bethesda), эластографии, анамнестических данных (воздействие лучевого фактора, лучевая терапия или влияние радиоактивности), персональных данных (возраст, пол, семейный фактор, концентрация ТТГ в сыворотке крови, проживание в районе йододефицита, сахарный диабет, BRAF-мутация). Отечественная система оказалась более сложной в плане внедрения в практику лечебных учреждений России, поскольку из всего разнообразия критериев ряд параметров не имеет оценочных характеристик, поэтому она не получила широкого внедрения в практику.

В связи с перспективой внедрения в клиническую практику расширенных комплексных диагностических (клинико-УЗИ-лабораторных) систем представляет интерес изучение приоритета их отдельных составляющих. В частности, представляет интерес оценка признака «кальцификаты», который используется как изолированно, так и во всех стратификационных системах оценки ультразвуковых «образов» (TIRADS, EU-TIRADS, ARC-TIRADS, BTA, ATA, K-TIRADS и других), а также в комплексной оценке (шкала McGill Thyroid Nodule Score (MTNS)).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Объект исследования

Представленная работа выполнена в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики.

Исходя из цели и задач было проведено исследование в трех группах пациентов. Контингентом для исследования были пациенты, которые проходили лечение в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. При поступлении в клинику все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение назначенного обследования и лечения.

Данная работа выполнена на основании анализа данных обследования и результатов лечения 211 больных с различной патологией ЩЖ, которые проходили обследование и хирургическое лечение в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Среди 211 больных, включенных в исследование, 193 женщины (91,47%) и 18 мужчин (8,53%). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $55,53 \pm 10,23$  года (от 18 до 86 лет) (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов, включенных в исследование, по гендерному признаку и возрасту

Возраст	Пол		Всего
	женщины	мужчины	
До 40 лет	30 (14,21%)	1 (0,47%)	31 (14,69%)
41–50 лет	31 (14,69%)	6 (2,84%)	37 (17,54%)
51–60 лет	61 (28,91%)	4 (1,90%)	65 (30,81%)
61–70 лет	48 (22,75%)	2 (0,95%)	50 (23,70%)
Старше 70 лет	23 (10,90%)	5 (2,37%)	28 (13,27%)
Всего	193 (91,47%)	18 (8,53%)	211 (100%)

Все пациенты перед поступлением проходили амбулаторное обследование, которое в обязательном порядке помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований (приказ Министерства здравоохранения Чувашской Республики № 24 от 14 февраля 2020 г.) включало в себя УЗИ ЩЖ (В-режиме и доплерография), тонкоигольную пункцию (ТАПБ) узлов ЩЖ с цитологическим исследованием биоптата (оценка по TBSRTC-Bethesda), определение в плазме крови уровней тиреоидных гормонов и ТТГ, тиреоглобулина (ТГ) и кальцитонина (СТ). Все больные, представленные в исследовании, в последующем были оперированы. Объем операции определялся данными УЗИ (объемом ЩЖ, размерами узлов ЩЖ и ультразвуковыми находками), результатами цитологического исследования и интраоперационной оценкой самими хирургами особенностей макроскопической картины измененной ЩЖ и лимфатических узлов шеи.

Исходя из цели и поставленных задач исследования были конкретизированы критерии включения пациентов в исследование и исключения из него. Критерием включения в исследование было наличие у пациента патологии ЩЖ, подтвержденное протоколом УЗИ (описание в обязательном порядке должно содержать оценку паттернов в В-режиме и доплеровское исследование), результатами цитологического исследования, выполненного в ходе предоперационного обследования, документами (история болезни), содержащими фактическую и анамнестическую информацию о пациенте, и результатами предоперационных лабораторных исследований (данные об уровнях ТТГ, свободных Т3 и Т4, тиреоглобулина), данными об объеме хирургического вмешательства на ЩЖ, протоколом патоморфологического исследования операционного препарата. В качестве критериев исключения были установлены: несоответствие оформления протокола УЗИ отобранным системам стратификации TI-RADS и McGill Thyroid Nodule Score+ (отсутствие описания признаков, учитываемых системой и шкалой), несоответствие локализации узлов по заключениям УЗИ и операционным протоколам, отсутствие в протоколе цитологического исследования описания обязательных параметров, учитываемых системами.

На основании представленных критериев включения и исключения были отобраны 211 клинических наблюдений. Всем пациентам были выполнены операции. У всех пациентов, попавших в выборку, была изучена и проанализирована документация. Все пациенты дали информированное согласие на доступ к их индивидуальным данным. Вся информация о пациентах была сведена в единую базу данных, которая затем была использована при выполнении статистической обработки и анализа.

По данным патоморфологического исследования у 91 больного (1-я группа) при патоморфологическом исследовании был установлен коллоидный зуб, у 60 больных (2-я группа) – доброкачественные опухоли (аденомы) ЩЖ, 3-ю группу составили 60 пациентов с раком ЩЖ. Во всех группах преобладали женщины, соответственно в 1-й группе – 83 (91,21%), во 2-й – 57 (95,00%), в 3-й – 53 (88,33%), то есть все группы пациентов незначительно (недостаточно) отличались по гендерному признаку. Несмотря на то, что относительное число мужчин в группах с коллоидным зубом и раком ЩЖ в 2 раза превышало показатель в группе аденом ЩЖ, отличия были незначительными. Даже между 2-й (аденомы ЩЖ – 5,0%) и 3-й (рак ЩЖ – 11,7%) группами отличия были незначительными ( $\chi^2 = 1,731; p = 0,1883$ ).

Возраст пациентов с доброкачественными неопухолевыми заболеваниями ЩЖ был от 18 до 78 лет (средний возраст –  $54,69 \pm 11,92$  года) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов в группах по полу и возрасту

Возраст, лет	Коллоидный зуб (n = 91; 100%)		Рак ЩЖ (n = 60; 100%)		Аденома ЩЖ (n = 60; 100%)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	Женщины
До 40	–	13 (14,3%)	–	4 (6,7%)	1 (1,7%)	13 (21,7%)
41–50	3 (3,3%)	17 (18,7%)	2 (3,3%)	8 (13,3%)	1 (1,7%)	6 (10,0%)
51–60	4 (4,4%)	24 (26,4%)	–	17 (28,3%)	–	20 (33,3%)
61–70	–	20 (21,9%)	1 (1,7%)	16 (26,7%)	1 (1,7%)	12 (20,0%)
Старше 70	1 (1,1%)	9 (9,9%)	4 (6,7%)	8 (13,3%)	–	6 (10,0%)
Всего	8 (8,8%)	83 (91,2%)	7 (11,7%)	53 (88,3%)	3 (5,0%)	57 (95,0%)

Незначительная часть больных была в возрасте старше 60 лет (30 человек; 32,97%). Возраст пациентов с доброкачественными опухолями ЩЖ был от 23 до 79 лет (средний возраст –  $52,58 \pm 14,16$  года). В возрасте старше 60 лет числилось 18 человек (30,00%). Средний возраст больных с раком ЩЖ был от 32 до 86 лет (средний возраст  $59,73 \pm 11,89$  года), к старшей возрастной группе (60 лет и более) относились 28 человек (46,67%). Несмотря на то, что пациенты 3-й группы были старше, достоверные отличия в группах по возрасту отсутствовали (критерий Манна–Уитни  $p_{1-2} = 0,2368$ ,  $p_{1-3} = 0,1697$ ).

При дооперационном обследовании пациентов, которое включало в себя клиническое обследование, лабораторные исследования и УЗИ, оформлялась единая база, включающая в себя результаты указанных выше обследований. Обязательным было наличие подробного протокола УЗИ с описанием узлов ЩЖ. При топической диагностике очаговых образований ЩЖ было установлено, что чаще они выявлялись в нижних полюсах долей ЩЖ (81; 38,4%) и в средних сегментах (66; 31,3%), реже (53; 25,1%) – в верхних полюсах, еще реже (11; 5,2%) – в перешейке. Преимущественно узловые образования выявляли в правой доле ЩЖ, расположение узлов различной морфологии по долям ЩЖ представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Расположение узлов ЩЖ различного морфологического строения

Заболевание ЩЖ	Количество больных (n)	Локализация узла (n/% в группе)		
		правая доля	перешеек	левая доля
Фолликулярно-коллоидный зоб	91	53/58,2	2/2,2	36/39,6
Аденома ЩЖ	60	35/58,3	11/18,3	14/23,4
Рак ЩЖ	60	34/56,7	4/6,7	22/36,6
Итого	211	122/57,8	17/8,1	72/34,1

Средние размеры узловых образований ЩЖ, вошедших в исследование, составили  $22,9 \pm 1,1 \times 17,1 \pm 1,2 \times 14,2 \pm 1,1$  мм. Средние размеры коллоидных узлов ЩЖ составили  $2,65 \pm 1,14$  см (мах диаметр от 0,9 см до 7,6 см), средние размеры аденом ЩЖ –  $2,10 \pm 0,88$  см (мах диаметр от 0,7 см до 5,0 см), средние размеры рака ЩЖ –  $1,94 \pm 0,96$  см (мах диаметр от 0,7 см до 7,5 см).



На первом этапе исследования ставилась задача оценить полный спектр (набор) ультразвуковых признаков очаговых образований ЩЖ, поскольку они используются большинством систем стратификации. Приоритетно стояла задача выявления «ключевых» признаков, значимых для всех вариантов узловой патологии ЩЖ. Была проведена оценка прогностических возможностей систем TI-RADS и McGill Thyroid Nodule Score+ при дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ.

При оценке структуры стратификационной системы и шкалы было отмечено, что одним из наиболее важных признаков все разработчики систем считают кальцификацию, выраженную в той или иной степени. Поэтому при выполнении следующего этапа исследования акцент делали на изучении данного признака, его конкретизацию и систематизацию. Ранжирование узлов и описание их кальцификации проводились в рамках модифицированного протокола, за основу было взято предложение китайских ученых [80, 139]. Варианты описаний послужили основанием для систематизации и разработки оригинальной классификации кальцификатов.

Второй этап работы имел своей задачей оценку диагностического значения признака «кальцификация» (включая его градации «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты») в системе TI-RADS. Для этого были проведены ранжировка и систематизация фактического материала (211 протоколов УЗИ), а также сопоставление данных УЗИ с данными патоморфологического исследования операционных препаратов.

Третий этап работы был направлен на оценку возможностей шкалы McGill Thyroid Nodule Score+, учитывающей наряду с данными УЗИ лабораторные, морфологические и клиничко-anamнестические данные. При исследовании обращали особое внимание на ультразвуковой признак «кальцификация» («макрокальцификаты» и «микрокальцификаты») и была сделана попытка дать объективную оценку его значимости. Основой для расчетов по шкале стала единая база данных на 211 пациентов с очаговой патологией ЩЖ.

### **2.1.1. Тип исследования, принципы рандомизации**

Отбор больных для обследования и формирования изучаемых групп пациентов проводился на основании критериев включения и исключения, а также оценки фактических данных, имевшихся в завершенных историях болезней: протоколах, заключениях и данных исследований (клинических, инструментальных, морфологических, лабораторных). В соответствии с классификацией медицинских исследований, поскольку исходы наступили ранее начала исследования, представленное исследование следует считать ретроспективным. Исследование выполнено на фактическом материале одного лечебно-научного учреждения (одноцентровое). Исследование проводили в группах больных с конкретной патологией в виде расширенного «однократного» обследования пациентов (cross-sectional studies) путем простого наблюдения без активного вмешательства в этот процесс. Таким образом, его можно охарактеризовать как ретроспективное когортное поперечное (обсервационное). Таким образом, данное исследование открытое, нерандомизированное, независимое, одномоментное, когортное. Согласно Оксфордской классификации доказательности научных свидетельств уровень доказательности данного исследования соответствует «2», а практические рекомендации, составленные на основании итогов исследования, относятся к категории «В».

## **2.2. Методы исследования**

Все 211 пациентов, представленных в работе на предоперационном этапе, согласно историям болезней, были осмотрены эндокринологами (первично) и хирургами поликлиник, а также онкологами автономного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Клиницисты давали оценку общему состоянию больных, собирали жалобы, уточняли анамнез, проводили осмотр и пальпацию шеи пациентов, а также оценивали сопутствующую патологию других

органов и систем. Хирурги и онкологи оценивали также риски оперативных вмешательств. При ретроспективной оценке данных анамнеза, собранных у пациентов, особое внимание обращали на отягощенный семейный анамнез (родственники с онкологической патологией ЩЖ), наличие в течение жизни фактов воздействия ионизирующего излучения (лучевая терапия головы и шеи в детстве, полное облучение тела при лучевой терапии и при обследовании методами лучевой диагностики, воздействие ионизирующего излучения от выпадения осадков на территории в детстве или подростковом возрасте (Чернобыль, Челябинск)). При анализе протоколов клинического осмотра шеи фиксировали наличие видимых косметических отклонений, деформации шеи, расширения вен шеи и грудной клетки. В историях болезни анализировали данные о пальпации шеи, в частности отметки об увеличении размеров ЩЖ, ее консистенции, плотности, болезненности и подвижности при глотании и движениях головой. Также в историях болезней оценивали данные об узловых образованиях в ЩЖ, в частности о пальпаторной оценке их локализации, размеров, консистенции, плотности и подвижности. Также анализировали данные об увеличении лимфатических узлов шеи с определением их локализации, размеров и плотности.

### **2.2.1. Ультразвуковое исследование**

Всем 211 пациентам, включенным в исследование, на дооперационном этапе было выполнено УЗИ органов шеи (в первую очередь ЩЖ). Обследование выполняли в отделении ультразвуковой диагностики АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. УЗИ выполнялось на аппаратах Aplio XG (Toshiba, Япония) и SonoScape с линейными датчиками с частотой 7–14 МГц сотрудниками отделения, в том числе и аспирантом.

При УЗИ пациентов обследовали в положении лежа на спине с валиком под плечами. При необходимости пациентов просили совершать движения головой и глотательные движения. Датчик перемещали от подчелюстных областей до яремной вырезки. При выполнении УЗИ последовательно выполняли обследование

в серошкальном (В-режиме) с оценками изображений, применяемыми стратификационными экспертными системами; цветовое и энергетическое доплеровское картирование. При сканировании в продольных и поперечных плоскостях в В-режиме давалась оценка расположению, форме и размерам ЩЖ (длина, ширина и толщина каждой из долей), рассчитывали ее объем. При наличии узловых образований в ЩЖ фиксировали их количество, расположение, размеры (в трех проекциях с измерением максимального диаметра). Особое внимание уделяли описанию признаков узлов ЩЖ, установленных в ходе выполнения В-режима. При выявлении кальцификатов в узлах ЩЖ фиксировались их характеристики, делались подробное описание и качественная оценка специалистом УЗИ. При выполнении ЦДК/ЭК оценивали характер кровотока, сосудистый рисунок и выраженность васкуляризации. Выявленные при изучении протоколов УЗИ-признаки заносились в стандартизированный протокол.

Поскольку одной из задач была оценка ультразвуковых изображений узлов ЩЖ с помощью экспертной системы TI-RADS [29], особое внимание уделяли описанию в протоколах тех признаков, которые используются в этой экспертной системе. Акцент делался на обязательной и конкретной оценке признаков, используемых указанной системой стратификации. Отсутствие в описании УЗИ-признаков в ряде случаев являлось поводом исключения из исследования.

К числу анализируемых признаков были отнесены: ровность границ, четкость контуров, эхогенность, форма, эхоструктура, строение, наличие макрокальцинатов, наличие микрокальцинатов, признак «высота > ширины», наличие ободка Halo, особенности васкуляризации узла, региональная лимфаденопатия, периферическое обызвествление, наличие жидкостного компонента, признаки внетиреоидного (extrathyroidal) распространения. Для систематизации и удобства математического анализа все содержимое протоколов было внесено в оригинальную базу данных.

Особое внимание обращали на описание в протоколах УЗИ кальцификатов. Оценивали их число, расположение (центральное или периферическое), размеры ( $\leq 1$  мм и  $> 1$  мм). При размерах более 1 мм проводилось их измерение, давалась оценка

характера обызвествления (сплошное или фрагментарное, глыбчатое или пластинчатое и др.). При возникновении сложностей с анализом кальцификатов обращались к базе УЗИ-изображений и делалось собственное описание паттерна.

### **2.2.2. Морфологические исследования**

На амбулаторном этапе всем 211 пациентам с узлами ЩЖ выполнялось цитологическое исследование (ТАПБ) под контролем УЗИ с последующей оценкой цитологической картины. Ультразвуковая навигация иглы проводилась с помощью ультразвуковых сканеров Aplio XG (Toshiba, Япония) и SonoScape с датчиками 7,5–12 мГц. Перед выполнением ТАПБ в соответствии с Хельсинкской декларацией всем пациентам были объяснены цели и техника исследования, после чего было получено их информированное согласие на проведение исследования. ТАПБ проводилась в положении больного лежа на спине с валиком под плечами. Тракции иглы проводились в плоскости сканирования, движение иглы регистрировалось на мониторе. После введения иглы в узел ЩЖ производили забор материала для цитологического исследования. После ТАПБ кожу обрабатывали антисептиком и проводили компрессию в течение 5 минут. Содержимое иглы и шприца наносили на предметное стекло, излишки коллоида и кровь убирались. Материал тонким слоем распределялось по поверхности стекла. После фиксации препараты окрашивали гематоксилин-эозином с последующей световой микроскопией. При неуверенности в получении достаточного количества материала ТАПБ выполняли повторно.

Цитологическое заключение содержало описание клеточного материала в описательной форме (в том числе признаки поражения клеток Гюртле, признаки атипии различной степени выраженности, наличие клеток, подозрительных на неоплазию, подозрение на малигнизацию). Кроме того, заключение содержало резюме, к какой диагностической категории относятся конкретная цитологическая картина согласно The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) [79, 66]. При оценке данных цитологического исследования особое внимание обращали на факты выявления врачами цитологических признаков

кальцификации. Данные предоперационной ТАПБ соотносили с данными патоморфологического исследования удаленной ЩЖ. Окончательная верификация клинического диагноза во всех случаях осуществлялась после патоморфологического исследования операционного материала, которое выполнялось в патологоанатомическом отделении АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. При изучении протоколов патоморфологических исследований выделялись и отдельно оценивались все случаи кальцификации узлов ЩЖ различной выраженности, начиная от начальных проявлений (псаммомных телец, сгущение коллоида, локальный фиброз) до сплошного кальциноза узла ЩЖ.

### **2.2.3. Лабораторные исследования**

Лабораторное исследование проводили в клинико-диагностических лабораториях АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. В рамках выполнения стандарта предоперационного обследования пациентов с узловой патологией ЩЖ выполняли общий анализ крови и биохимический анализ крови. Для оценки функции ЩЖ определяли уровни свободных фракций тироксина (св.Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>) и тиреотропного гормона (ТТГ). Ключевым являлся показатель ТТГ. Также выполняли исследование уровня кальцитонина (СТ) и тиреоглобулина (ТГ) в крови согласно клиническим рекомендациям. Наиболее значимым с позиции распространенности рака ЩЖ является показатель ТГ. Содержание указанных показателей в крови определяли на COBAS e 411 (автоматической модульной аналитической платформы COBAS e 411 фирмы Roche Diagnostics GmbH (Germany) с использованием тест-систем того же производителя). Диапазон референсных значений оцениваемых лабораторных показателей представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Референсные значения лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Обозначение единицы	Референсные значения
ТТГ	мМЕ/л	0,4 – 4,0
Т4 свободный	пмоль/л	10 – 25
Т3 свободный	пмоль/л	2,3-6
Кальцитонин	пг/мл	<8,4
Тиреоглобулин	нг/мл	<56

#### 2.2.4. Применение экспертных систем стратификации риска рака щитовидной железы

После систематизации клинических, ультразвуковых и лабораторных данных проводилась оценка отобранных 211 клинических случаев с использованием системы TI-RADS [29] и шкала McGill Thyroid Nodule Score+ [123].

Для выполнения градации клинических случаев как по системе TI-RADS, так и по шкале McGill Thyroid Nodule Score+ обязательным было наличие квалифицированного полного протокола УЗИ. При оценке по системе TI-RADS распределение изображений по категориям осуществлялось врачом УЗИ на основании оценки «больших» и «малых» признаков, обозначенных создателями системы [29]. К числу «больших» признаков создатели системы отнесли выраженную гипэхогенность, вертикальную ориентацию узла («высота > ширины»), микрокальцинаты (микрокальцификаты), нечеткость контуров, неровность контуров (бугристые, лучистые, звездчатые, мелкодольчатые). К «малым» признакам относятся умеренное снижение и неравномерность эхогенности узлов ЩЖ, округлая форма, неравномерность толщины ободка Halo, наличие акустической тени за узлом, высокие цифровые параметры при соноэластографии, патологический («петлистый») сосудистый рисунок по данным ЦДК и ЭД (Рисунок 1).

### КЛАССИФИКАЦИЯ TI-RADS

Категория TI-RADS	Оценка риска злокачественности	ТАБ		УЗ-признаки	Риск злок-ти (%) [13]	Рекомендации
1	Нет очаговых изменений	Нет		–	0	• плановый осмотр 1 раз в 2 года • в группе риска – 1 раз в год
2	Доброкачественное образование	Нет		• коллоидные узлы	~0	• плановый осмотр 1 раз в 2 года • в группе риска – 1 раз в год
		>2 см	Да	• кистозно-солидные узлы		• при отрицательном результате - динамическое УЗ-наблюдение в категории Т3
3	Низкий риск злокачественности	Нет		• изоэхогенные узлы • гиперэхогенные узлы	2–4	• динамическое УЗИ 1 раз в год • при отрицательной динамике – перевод в Т4
		>1,5 см	Да	• узлы с малыми УЗ-признаками		• перевод в Т4 для пункции
4	Средний риск злокачественности	Да		• узлы умеренно гипоэхогенные • узлы с участками гипоэхогенности • узлы с малыми УЗ-признаками	6–17	• при отрицательном или неинформативном результате ТАПБ – повторная ТАПБ в ближайшие сроки • при двукратном отрицательном или неинформативном результате ТАПБ – динамическое УЗИ через 2–3 месяца
5	Высокий риск злокачественности	>1 см	Да	• в солидном узле есть хотя бы один большой УЗ-признак злокачественности	26–87	• высоко подозрительные на рак узлы ЩЖ могут потребовать как минимум двукратного проведения ТАПБ до получения адекватного морфологического заключения • решение о дальнейшей тактике принимает клиницист
		<1 см	Да	• в солидном узле есть большие УЗ-признаки злокачественности у пациентов в группе риска		• высоко подозрительные на рак узлы ЩЖ могут потребовать как минимум двукратного проведения ТАПБ до получения адекватного морфологического заключения • решение о дальнейшей тактике принимает клиницист
		<1 см	Да	• в солидном узле есть УЗ-признаки злокачественности + УЗ-признаки метастатического поражения лимфатических узлов		• высокоподозрительные на раку узлы ЩЖ могут потребовать как минимум двукратного проведения ТАПБ до получения адекватного морфологического заключения • ТАПБ подозрительного лимфоузла шеи • решение о дальнейшей тактике принимает клиницист
		<0,5 см	Нет	• пациенты вне группы риска		• активное наблюдение, УЗИ через 3–6 месяцев
6	Злокачественное образование	• злок. характер образования подтвержден цитологическим исследованием				• подготовка к лечебным мероприятиям

Рисунок 1 – Система риска злокачественности узлов ЩЖ TI-RADS [10, 29]

Создатели системы TI-RADS не отнесли макрокальцификаты узлов ЩЖ ни к «большим», ни к «малым» признакам злокачественности. Это не означает, что макрокальцификаты не надо описывать в протоколах УЗИ. Е.П. Фисенко с соавт. (2020) предложили использовать градацию кальцификатов на «микрокальцидинаты» (размер до 1,0 мм), на «макрокальцидинаты» (размер более 1,0 мм), на кальцинированные участки ткани ЩЖ и на узлы ЩЖ с полностью кальцинированной капсулой: а) по типу «яичной скорлупы» с полностью сохраненным, б) с разорванным, фрагментированным, хаотичным контуром [29].



Также одним из учитываемых в TI-RADS параметров являются размеры узла ЩЖ, что отличает эту систему от большинства других систем.

Данный классификатор был создан для отбора для ТАПБ подозрительных в отношении злокачественности узлов ЩЖ. Кроме того, он формирует предположение о возможной морфологии узла ЩЖ, что влияет на последующую диагностическую тактику, в частности на кратность выполнения ТАПБ [61].

Согласно дизайну исследования, в ходе исследования также проводили оценку клинических случаев по шкале McGill Thyroid Nodule Score+ (Рисунок 2). В этой системе наряду с данными УЗИ учитывались различные клинико-анамнестические данные, лабораторные показатели и результаты цитологического исследования.

Из восьми клинико-анамнестических параметров данной шкалы учитывали следующие параметры: пол, возраст, отягощенный семейный анамнез по раку ЩЖ, воздействия ионизирующего излучения (в том числе облучение головы и шеи в анамнезе). При заполнении шкалы возникли сложности по оценке пункта 9 – «Этническая принадлежность». Авторы предложенной шкалы, на основании мирового канцеррегистра к группам риска отнесли филиппинцев, гавайцев и исландцев. В наше исследование были включены чуваша, татары, русские и марийцы. Данные этнические группы никогда не исследовались создателями шкалы и не входят параметры пункта 9 McGill Thyroid Nodule Score+, поэтому на начальном этапе эта позиция не оценивалась. Однако при дальнейшем рассмотрении (Глава 5) были получены оригинальные показатели и по этому параметру, указывающие на территориальные особенности параметра.

С учетом того, что исследование было ретроспективным при его выполнении не учитывались такие параметры, как «PET scan focal positive», «HBME-1», «BRAF mutation». Оценка данных показала, что при диагностике патологии ЩЖ указанные технологии в повседневной работе большинства медицинских учреждений Чувашской Республики не используются. Таким образом, была создана адаптированная (упрощенная) модель McGill Thyroid Nodule Score+ с учетом этнических и региональных признаков.

## McGill Thyroid Nodule Score +

### Clinical Parameters and Labs

1. Gender	Male	1	_____
2. Age	> 45 yr	1	_____
3. Palpable nodule	present	1	_____
4. TSH levels	TSH > 1.4mIU/L	1	_____
5. Serum Thyroglobulin (Tg) levels	Tg > 75ng/mL	1	_____
	Tg > 187.5ng/mL	2	_____
6. Consistency	stone / bone hard	2	_____
7. Ionizing radiation exposure	present	3	_____
8. Family history of thyroid cancer	present	3	_____
9. Ethnicity (Filipino, Hawaii, Iceland)	present	3	_____

### Ultrasound & PET Scan

1. Echogenicity	hypochoic	1	_____
2. Increased vascularity	present	1	_____
3. Shape	taller than wide	1	_____
4. Calcifications	coarse calcifications	1	_____
	microcalcifications	2	_____
5. Enlarging	more than 10%	1	_____
	more than 30%	2	_____
6. Lymphadenopathy	present	2	_____
7. Size	2-2.9cm	2	_____
	3-3.9cm	3	_____
	4cm or greater	4	_____
8. PET scan focally positive	present	4	_____

### Cytology

1. Hürthle cell lesion	present	2	_____
2. Favour neoplasm	present	3	_____
3. Atypia (not reactive)	mild	3	_____
	moderate	4	_____
	severe / significant	5	_____
4. Suspicious for malignancy	present	7	_____
5. HBME-1	present	7	_____
6. BRAF mutation (molecular analysis)	present	7	_____

#### Score Interpretation (Risk of Malignancy)

0-1 – <5%	7-8 – 33%	15-18 – 79%
2-3 – 14%	9-11 – 65%	19-22 – 92%
4-6 – 25%	12-14 – 71%	23+ – >95%

**Final Score:** \_\_\_\_\_

Рисунок 2 – Шкала McGill для оценки узлов ЩЖ [123]

### 2.2.5. Статистический анализ

При выполнении работы была создана база данных, которая включает в себя различные сведения о пациентах (таблица MS Excel). Количественные параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения, рассчитывали в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Отличия между выборками определяли с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Для параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали показатели медиана, 2,5-перцентиль и 97,5-перцентиль, а также минимального и максимального значений (Min–Max). Статистическую достоверность оценивали с помощью критерия Стьюдента и уровня его значимости ( $t$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Качественные данные описывали в виде абсолютных и относительных частот. Для этих показателей использовали непараметрический показатель Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). При оценке диагностической значимости и прогностического диагностического потенциала признаков «кальцификация», «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» в структуре систем стратификации риска применяли односторонний дисперсионный анализ (Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks), корреляционный анализ (Kendall Tau Correlations) и логит-модель (регрессионный анализ). Логистическая регрессия (установление взаимосвязей между данными и прогнозирование) оценивалась на основании ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), индекса Юдена (J), чувствительности (Se), специфичности (Sp), положительного (+LR) и отрицательного (–LR) отношения правдоподобия, положительного (+PV) и отрицательного (–PV) предсказательных значений с указанием их 95%-ных доверительных интервалов. Математическая обработка и анализ материалов исследования осуществлялись с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2016.

### **ГЛАВА 3. КАЛЬЦИФИКАТЫ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СИСТЕМАТИЗАЦИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

Современная медицина ориентируется на диагностические технологии, обеспечивающие максимально достоверный результат. Сегодня к методам диагностики предъявляется много требований, ключевым из которых является максимальная приближенность к оценкам, даваемым патоморфологическими методами исследования. Внедрение УЗИ позволяет на этапе ранней диагностики выявлять различные структурные особенности узловых образований ЩЖ. Одним из первых патологических процессов в узлах ЩЖ была описана кальцификация различной степени выраженности. Связано это с характерными повышенной эхогенностью и эффектом «акустического следа (тени)».

В большинстве случаев ученые объясняют наличие кальцификатов грубой морфологической перестройкой в узле ЩЖ и чаще всего связывают это с формированием опухолей или глубокими фиброзно-дистрофическими изменениями с гибелью фолликулярного эпителия. На сегодняшний день отношение специалистов к наличию кальцификатов в узлах ЩЖ различно: от негативного (с позиции онкологической настороженности) до нейтрального (возможность динамического наблюдения). Несмотря на то, что кальцификаты чаще выявляются при доброкачественных процессах, УЗИ-признаки «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» в большинстве систем диагностики рассматриваются как отягощающий компонент.

Для оценки диагностической значимости выявляемых при УЗИ «микрокальцификатов» и «макрокальцификатов» узлов ЩЖ и вариантов их оценки особое значение имеют систематизация и классификация данных признаков и их связь с конкретными морфологическими процессами в очаговых образованиях ЩЖ. Для этого было проведено ретроспективное изучение историй болезней 211 оперированных пациентов и изучены протоколы

предоперационного УЗИ и патоморфологического исследования операционных препаратов.

Как было указано ранее (Глава 2), в исследование были включены 193 женщины (91,47%) и 18 мужчин (8,53%) в возрасте от 18 до 86 лет. У всех включенных в исследование пациентов по данным клинических и инструментальных методов исследования было выявлено наличие одного или нескольких очаговых образований ЩЖ. Приоритет при нескольких узлах ЩЖ определялся задачами исследования. При наличии нескольких солидных образований ЩЖ проводился учет всех, но давалась оценка одному из них. В случае выявления нескольких доброкачественных кальцифицированных образований ЩЖ за критерий морфологической оценки брались данные наиболее крупного узла с явлениями кальцификации, но учитывались все. При выявлении неоплазии ЩЖ приоритетом был опухолевый процесс, поэтому наличие кальцификата в рядом расположенном узле коллоидного зоба не учитывалось (указанные случаи не попали в расчеты), но использовались в качестве иллюстративного материала. При мультифокальном росте рака ЩЖ оценивали все локусы опухоли, приоритет отдавали очагам с явлениями кальцификации. На основании описанной системы отбора и данных патоморфологических исследований у 91 (46,5%) пациента был подтвержден узловый и многоузловой зоб, у 60 больных (28,8%) – аденома ЩЖ, у 60 (21,5%) – рак ЩЖ.

При сравнении результатов предоперационного УЗИ ЩЖ пациентов с кальцификатами ЩЖ, интраоперационной оценки макропрепарата и патоморфологического исследования микропрепаратов были получены данные, позволяющие систематизировать показатели обследования. В первую очередь была проведена попытка систематизации по визуальным эффектам. Систематизация и классификация образований ЩЖ были необходимы для выполнения последующих этапов исследования. По мнению специалистов, кальцификаты – это в первую очередь гиперхогенные образования в структуре ткани ЩЖ или в узловых образованиях ЩЖ (Рисунок 3) [118].

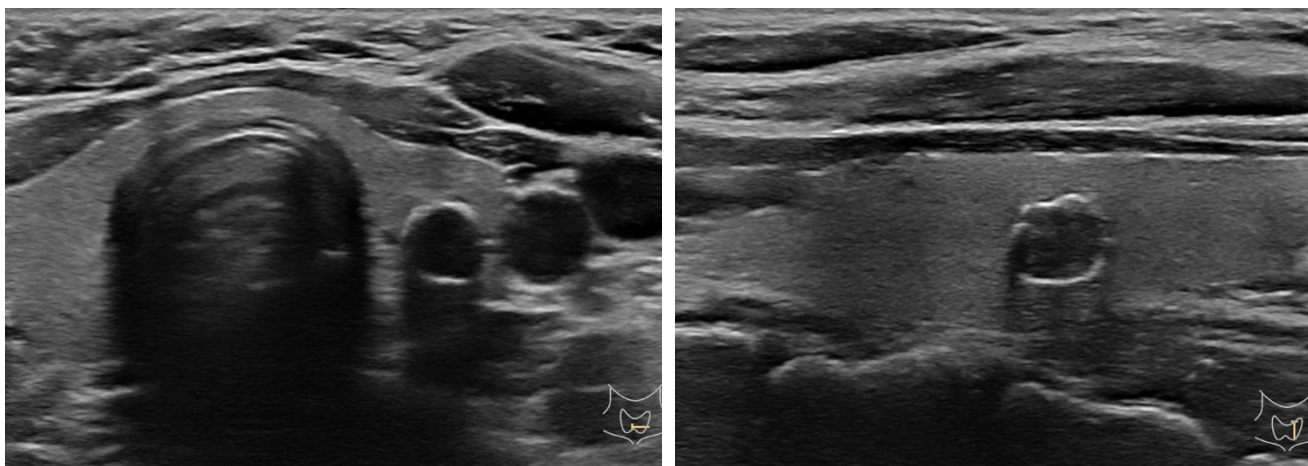


Рисунок 3 – Узел левой доли ЩЖ с периферическими сплошными гиперэхогенными структурами по типу «яичной скорлупы» с акустической тенью.  
ТАПБ – атипия неясного генеза (Bethesda III).  
Патоморфологическое исследование – атипичная аденома ЩЖ

Поскольку главным признаком кальцификатов является повышенная эхогенность, на первом этапе исследования был проведен анализ признака «эхогенность» узлов ЩЖ, в том числе ее градации «гиперэхогенность». Согласно определению РАСУДМ [41], «гиперэхогенность» – это повышенная яркость части изображения по сравнению с фоном, обусловленная более высоким уровнем эхо-сигналов (пиксели окрашены в белые или светло-серые оттенки). Наиболее часто этот эффект связывают с плотностью структур, приближающихся к плотности кости. Часто кзади от таких структур отмечается выраженное затухание ультразвуковых волн (снижение эхогенности тканей, «акустическая тень»). Именно гиперэхогенность очага ЩЖ и наличие акустической тени считаются «академическим описанием» кальцификата. Кроме того, в научной литературе имеются описания диффузной тяжистой гиперэхогенности ткани ЩЖ (является признаком хронического аутоиммунного тиреоидита (Рисунок 4)) и подострого тиреоидита. Кроме гиперэхогенных узлов ЩЖ, имеющих акустическую тень, выявляются также узлы ЩЖ повышенной эхогенности (Рисунок 5) различного размера, не дающие акустическую тень.

На основании анализа 211 протоколов УЗИ ЩЖ истинные гиперэхогенные образования были выявлены лишь в 8 случаях (Таблица 5), причем повышенная эхогенность чаще отмечена в доброкачественных узловых образованиях ЩЖ.

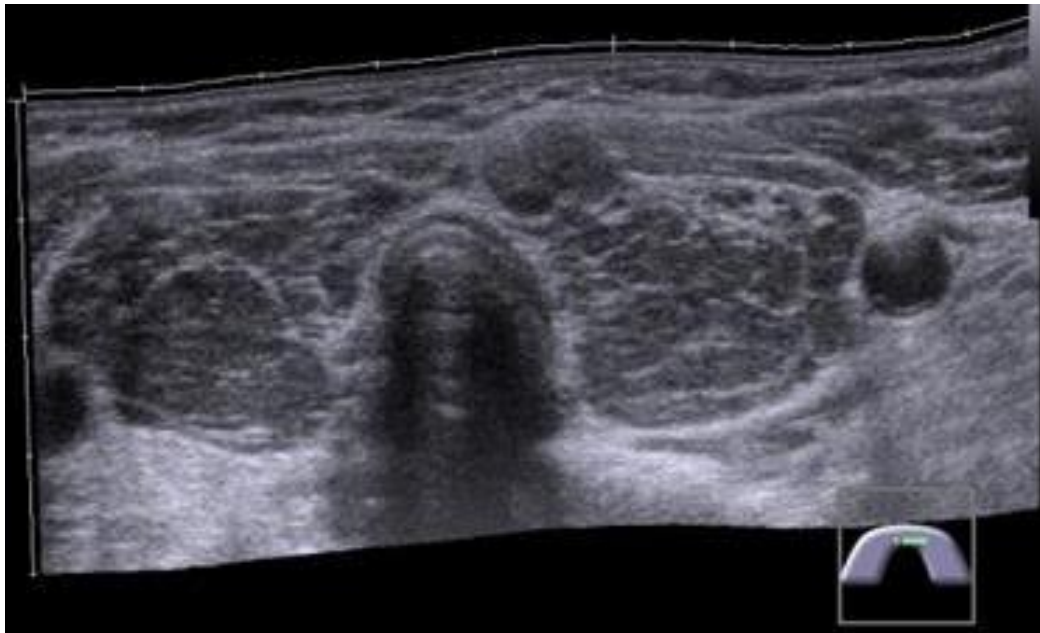


Рисунок 4 – Увеличение размеров и диффузная неоднородность ткани всей ЩЖ с линейными гиперэхогенными структурами без акустической тени. В перешейке однородный гипоэхогенный узел с четким контуром и усилением смешанного кровотока. ТАПБ – фолликулярная неоплазия (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома ЩЖ на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита

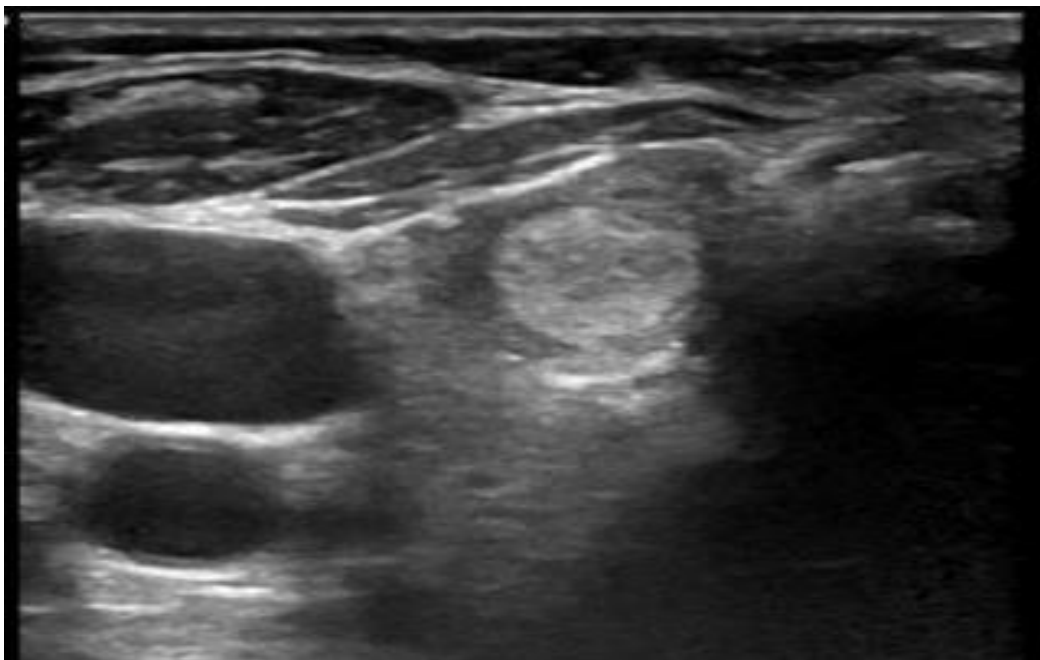


Рисунок 5 – Гиперэхогенный, относительно однородный узел правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами без акустической тени. ТАПБ – признаки коллоидного зоба (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб

Таблица 5 – Эхогенность узловых образований ЩЖ разного морфологического строения

Эхогенность узлов	Морфологическое строение узлов ЩЖ			Всего (n = 211)
	коллоидный зоб (n = 91)	аденома ЩЖ (n = 60)	рак ЩЖ (n = 60)	
Изоэхогенные	48 (52,7%)	14 (23,3%)	6 (10,0%)	68 (32,2%)
Гипоэхогенные	36 (39,6%)	45 (75%)	54 (90,0%)	135 (64,0%)
Гиперэхогенные	7 (7,7%)	1 (1,67%)	0 (0%)	8 (3,8%)

Собственный материал показал, что при патоморфологическом исследовании в гиперэхогенных узлах ЩЖ выявлялись структурные изменения, но они не всегда указывали на формирование опухолей, в отличие от узлов с пониженной эхогенностью [47]. Поэтому и в системе TI-RADS, и в шкале McGill Thyroid Nodule Score признак «гиперэхогенность» узла ЩЖ не является отягощающим признаком, в отличие от выявления гиперэхогенных локусов в узлах ЩЖ, которые чаще всего описываются как «кальцификаты», зачастую без уточнения размеров и особенностей структуры. В ходе исследования они были выявлены у 111 человек. Значительная доля «кальцификатов» в исследовании связана с тем, что изучаемые узлы ЩЖ имели выраженные морфологические и функциональные изменения, что стало показанием к оперативному лечению.

При систематизации «кальцификатов» в исследовании опирались на известные работы Y. Bai (2009), J. Lee (2013) и В.К. Kim (2013) с модификацией части позиций, исходя из последних научных публикаций и данных собственного исследования [152, 102, 140]. Предлагаемая система оценки кальцификатов узлов ЩЖ основывается в первую очередь на собственных исследованиях.

Первый неоспариваемый УЗИ-признак – это численность выявленных патологических очагов ЩЖ. Кальцификаты на основании этого критерия можно подразделить на единичные и множественные (Рисунки 6 и 7).

Также при оценке значение имеют размеры гиперэхогенных зон в узлах ЩЖ. Согласно этому кальцификаты в узлах подразделяют на «микрокальцификаты» (Рисунок 8) и «макрокальцификаты» (Рисунок 9).



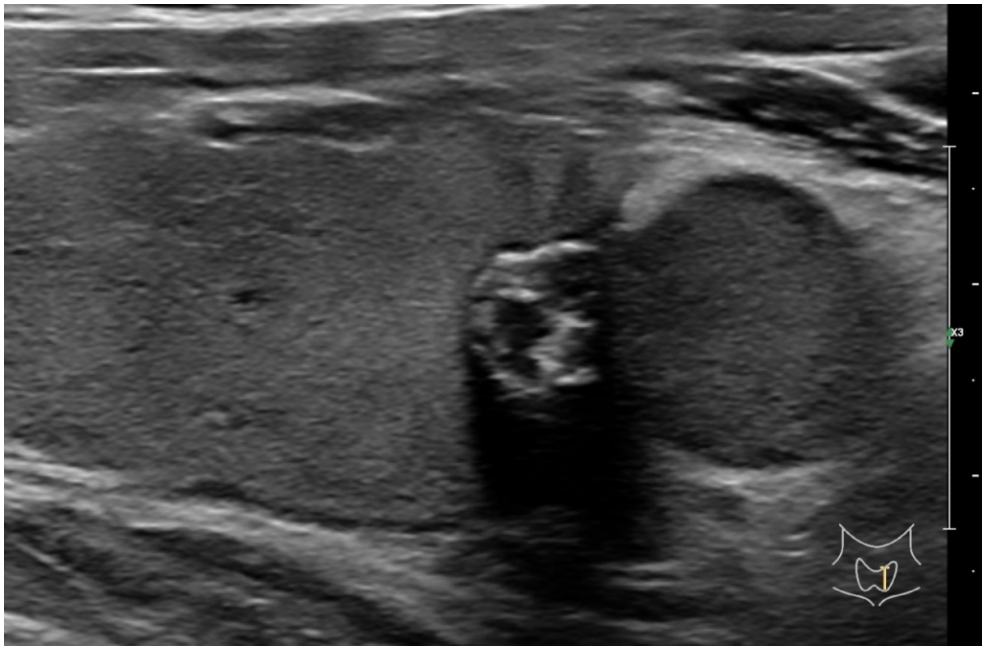


Рисунок 6 – Гипоэхогенный неоднородный узел нижнего полюса левой доли ЩЖ с неровными четкими контурами с единичным гиперэхогенным образованием с акустической тенью. ТАПБ – фолликулярная неоплазия ЩЖ (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома с выраженной кальцификацией

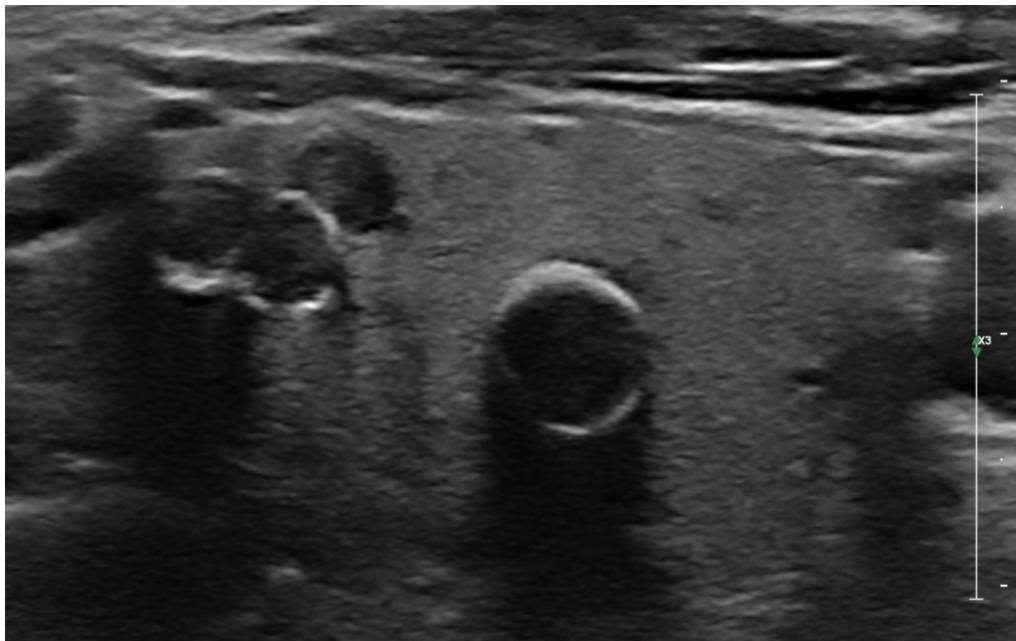


Рисунок 7 – Множественные гипоэхогенные узлы левой доли ЩЖ (ровные четкие контуры, гиперэхогенная капсула по типу «яичной скорлупы»). ТАПБ – признаки коллоидного зоба (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – рецидивный многоузловой токсический зоб

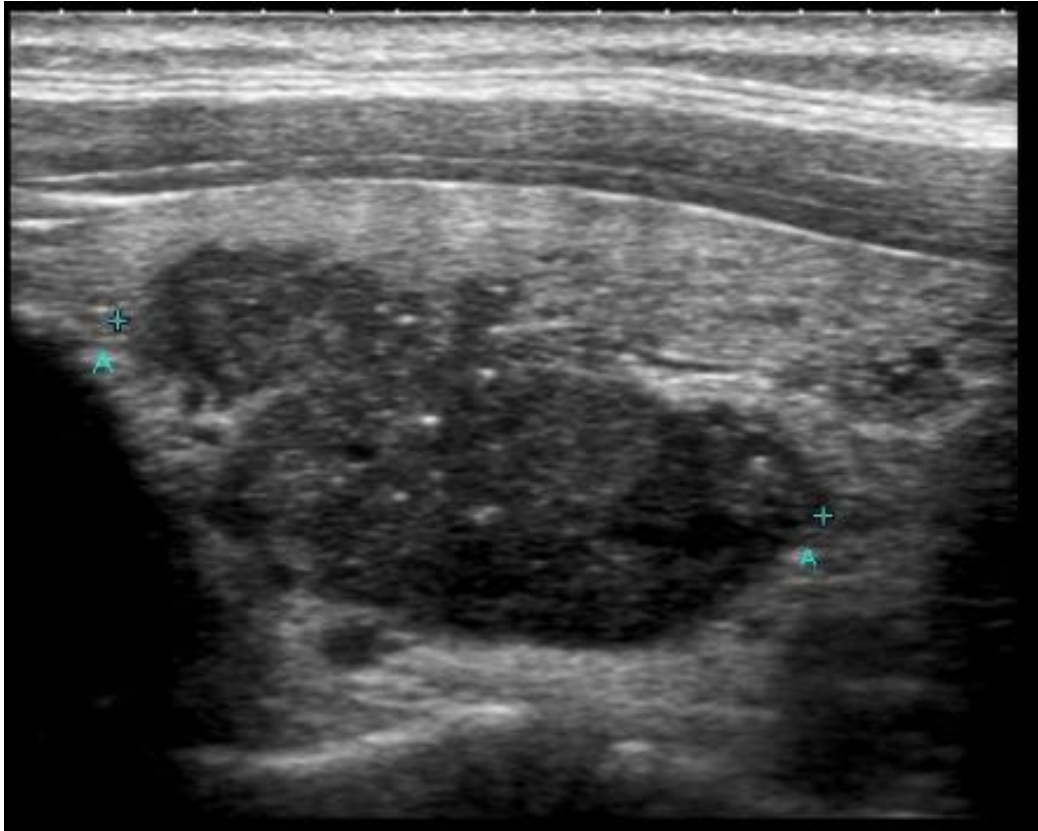


Рисунок 8 – Гипоехогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с неровным четким контуром с множественными мелкими гиперэхогенными локусами. ТАПБ – подозрение на рак ЩЖ (Bethesda V). Патоморфологическое исследование – папиллярный рак ЩЖ



Рисунок 9 – Гипоехогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с множественными крупными гиперэхогенными локусами. ТАПБ – фолликулярная неоплазия ЩЖ (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб

Условная граница между этими двумя градациями на сегодняшний день четко не определена. Большая часть авторов считает, «микрокальцификаты» – это гиперэхогенные очаги в ЩЖ менее 2 мм [104]. Другие исследователи определяют их как «... мелкие точечные гиперэхогенные очаги размером 1 мм и менее с задней тенью или без нее» [121]. Таким образом, при оценке «микрокальцификатов» не учитывают такой признак, как наличие «акустической тени», объясняя это особенностями распространения звуковых волн. Следствием этого является то, что среди «микрокальцификатов» наряду с истинными кальцификатами встречаются псевдокальцификаты. К истинным микрокальцификатам относятся так называемые «псаммомные тельца» (Рисунок 10), стромальный кальциноз (Рисунок 11) и эктопическое костеобразование.

Все указанные виды микрокальцификатов могут быть выявлены как в узлах, так и при диффузных поражениях ЩЖ, таких как диффузный токсический зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит.

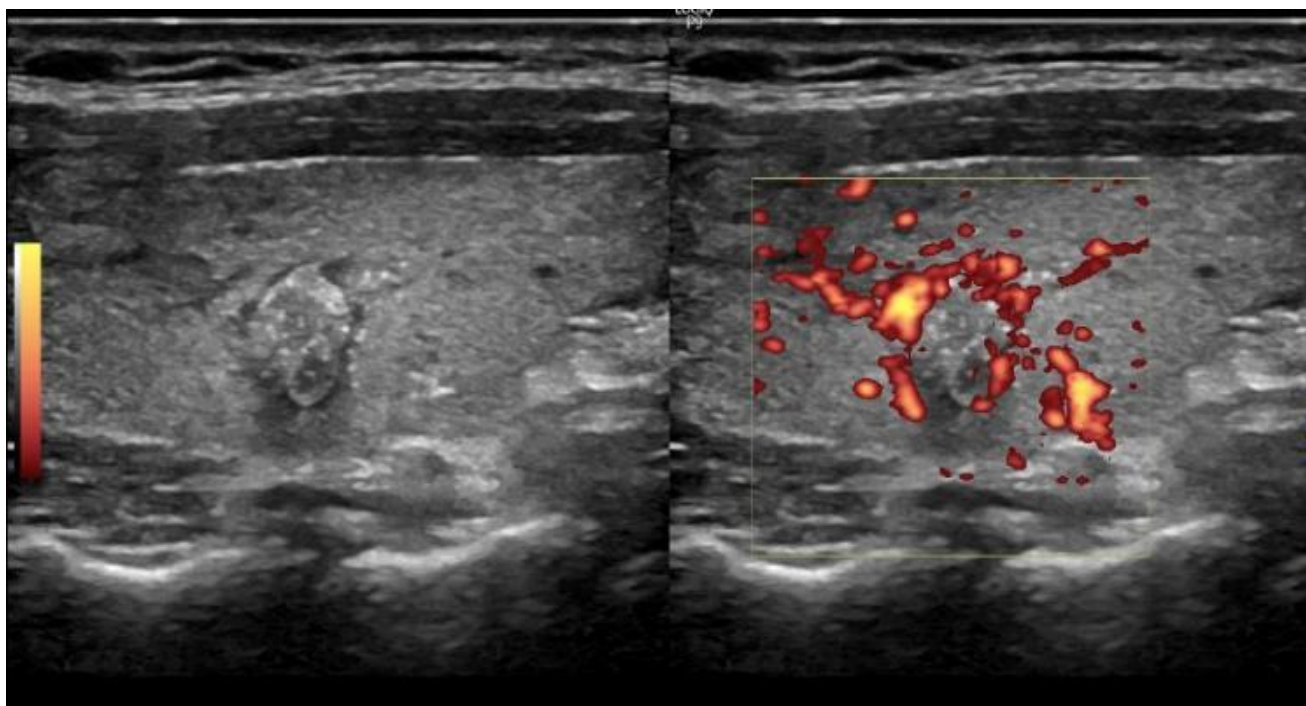


Рисунок 10 – Изоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с неровным нечеткими контурами с множественными мелкими гиперэхогенными локусами и хаотичным кровотоком. ТАПБ – папиллярный рак ЩЖ (Bethesda VI). Патоморфологическое исследование – папиллярный рак ЩЖ

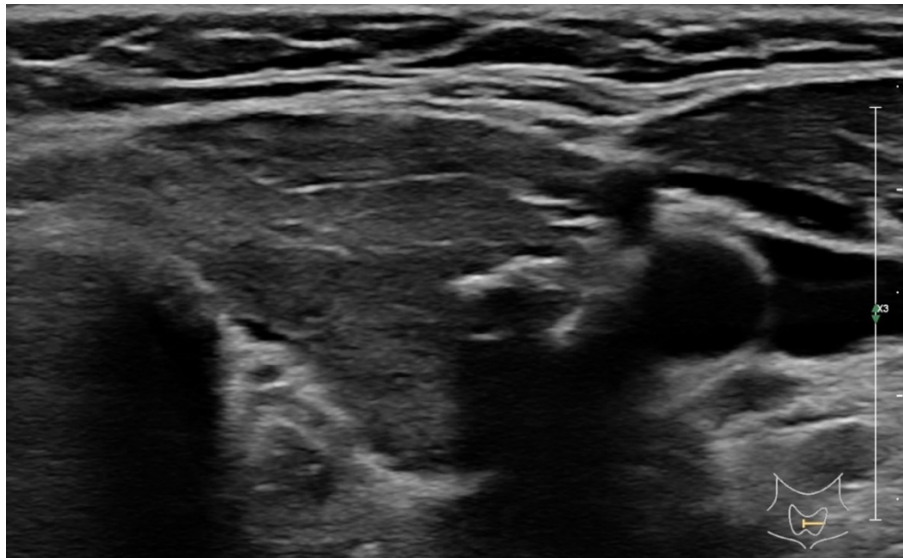


Рисунок 11 – Гиперэхогенный линейный локус в левой доле ЩЖ с акустической тенью. ТАПБ (многократно) – атипия неясного генеза (Bethesda III). Операция ввиду высокой вероятности рака ЩЖ на основании данных УЗИ.  
Патоморфологическое исследование – кальцинированный участок ЩЖ  
(заключение – коллоидный зоб)

Считается, что прогрессивный рост и расширение кальцинированной зоны при стромальном кальцинозе и эктопическом костеобразовании в ткани ЩЖ со временем могут стать одним из механизмов образования и формирования так называемых «изолированных» макрокальцификатов ЩЖ (Рисунок 12). Многими исследователями отмечено, что микрокальцификаты в отличие от макрокальцификатов редко бывают единичными, в то же время локальные кальцинированные участки ЩЖ могут быть проявлениями различных системных метаболических заболеваний, включая первичный гиперпаратиреоз, что не отражает характер изменений в узлах ЩЖ.

Эти морфологические процессы («псаммомные тельца», стромальный кальциноз, эктопическое костеобразование) помимо похожей УЗИ-картины объединяет выявление при патоморфологическом исследовании наличия в строме аморфного карбонатного фосфата кальция, что патологоанатомы обозначают термином «известковая дистофия» [12]. В отличие от истинных микрокальцификатов к псевдокальцификатам принято относить артефакты, связанные с особенностями УЗИ, а именно со значительным усилением эхосигнала в сгустке густого коллоида (эффект «хвоста кометы» (Рисунок 13)) или на границе коллоида различной

плотности (чаще в краевой зоне коллоидных узлов) (Рисунок 14). При патоморфологическом исследовании в подобных случаях скопления солей кальция в узлах ЩЖ никогда не обнаруживаются и патоморфологами не описываются, а декальцинация не применяется.

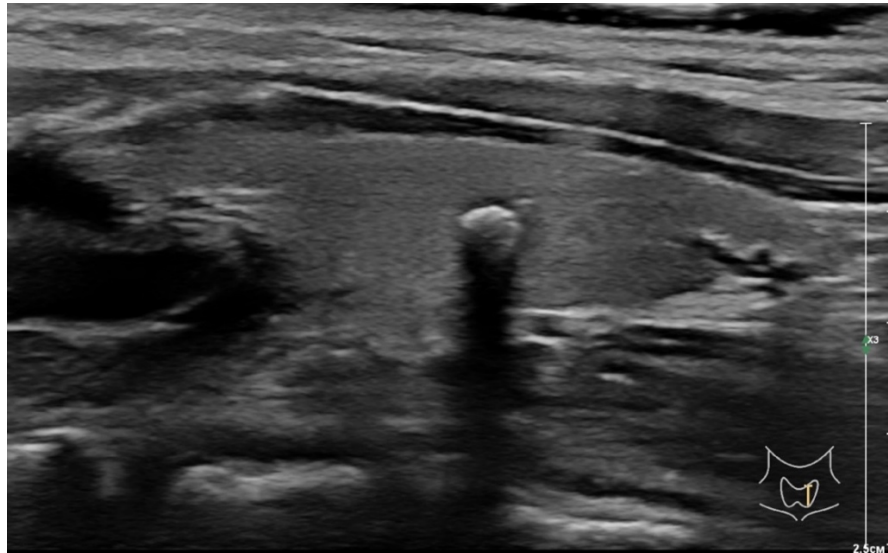


Рисунок 12 – Гиперэхогенный узел левой доли ЩЖ с акустической тенью. ТАПБ – неинформативный материал ((Bethesda I) – дважды, в третий раз – признаки коллоидного зоба (Bethesda II). Операция ввиду вероятности наличия опухоли. Патоморфологическое исследование – кальцинированный коллоидный узел ЩЖ

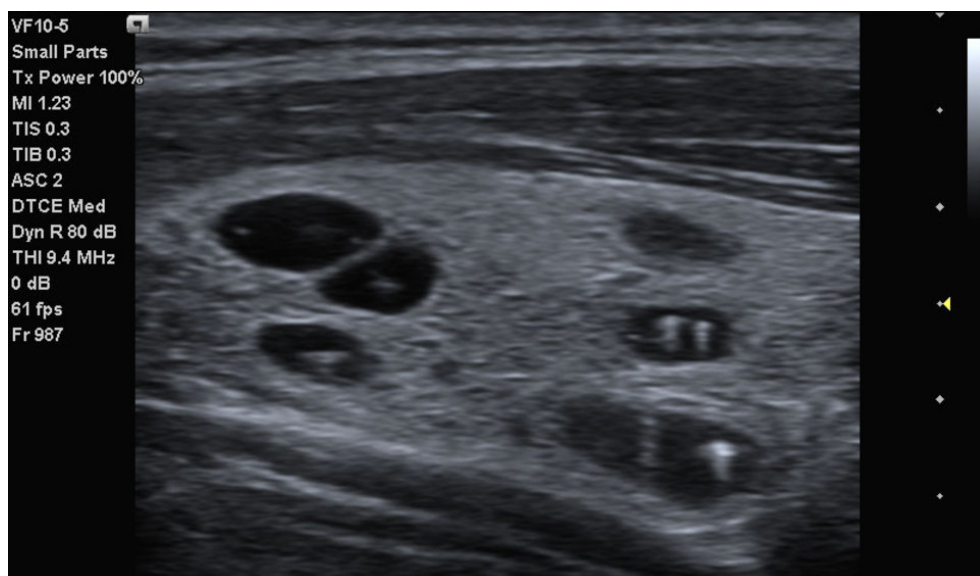


Рисунок 13 – Множественные гипоэхогенные неоднородные узлы правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с множественными мелкими гиперэхогенными локусами с эффектом «хвоста кометы». ТАПБ – признаки фолликулярного коллоидного зоба (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – макрофолликулярный токсический зоб

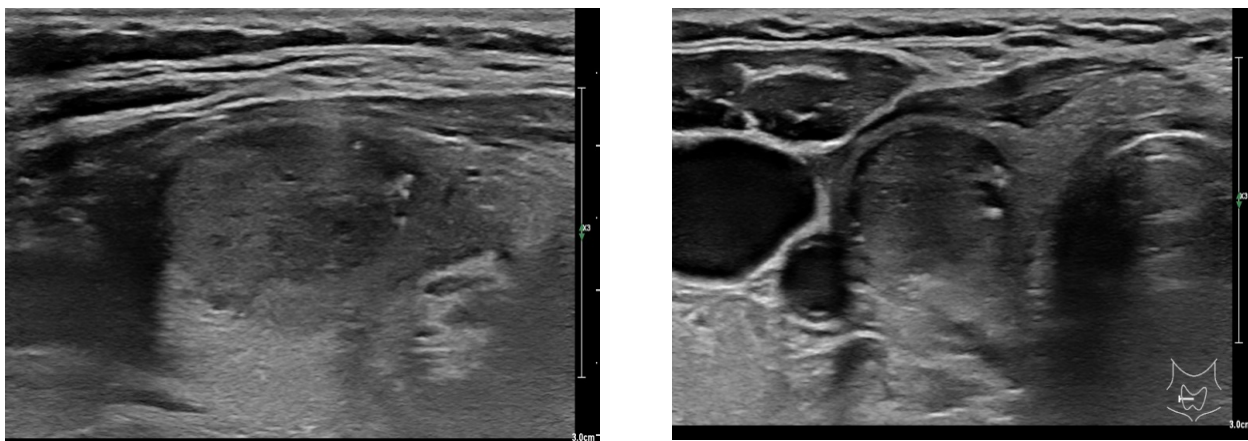


Рисунок 14 – Относительно однородный изоэхогенный узел правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с множественными мелкими гиперэхогенными локусами на периферии узла. ТАПБ – признаки фолликулярного коллоидного зоба (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – макро-микрофолликулярный коллоидный зоб

Макрокальцификатами большинство ученых считают участки кальцинированной ткани более 1 мм в очаговых образованиях ЩЖ. Это определение спорно, так как соли кальция могут в узле ЩЖ распределяться неравномерно или диффузно, а граница гиперэхогенности (по данным УЗИ) может не совпадать с данными о кальцификации узлового образования ЩЖ при патоморфологическом исследовании. Макрокальцификаты чаще всего занимают только часть узла ЩЖ, но могут быть и «изолированными», то есть тканевые структуры узла ЩЖ полностью или почти полностью замещаются аморфными солями кальция (компактные цельные обызвествления). В связи этим в публикациях приводится градация узлов ЩЖ на подгруппы с «сильной» и «умеренной кальцинацией» на основе их морфологических характеристик. При УЗИ такие «узлы с сильной кальцификацией» выглядят как гиперэхогенные образования с полной задней акустической тенью (Рисунок 15). Иногда кпереди и с боков от них имеется гипоэхогенная зона (отражение эхосигнала), что в научной литературе описывается как «кальцифицированное пятно».

Частичное замещение ткани очаговых образований ЩЖ солями кальция большинством авторов описывается как «частичная кальцификация». Частичная кальцификация узлов ЩЖ в протоколах УЗИ имеет различные описания и определения, но чаще всего принято ее обозначать в зависимости от расположения

кальцифицированной ткани как центральные макрокальцификаты и периферические (пограничные, краевые) макрокальцификаты.

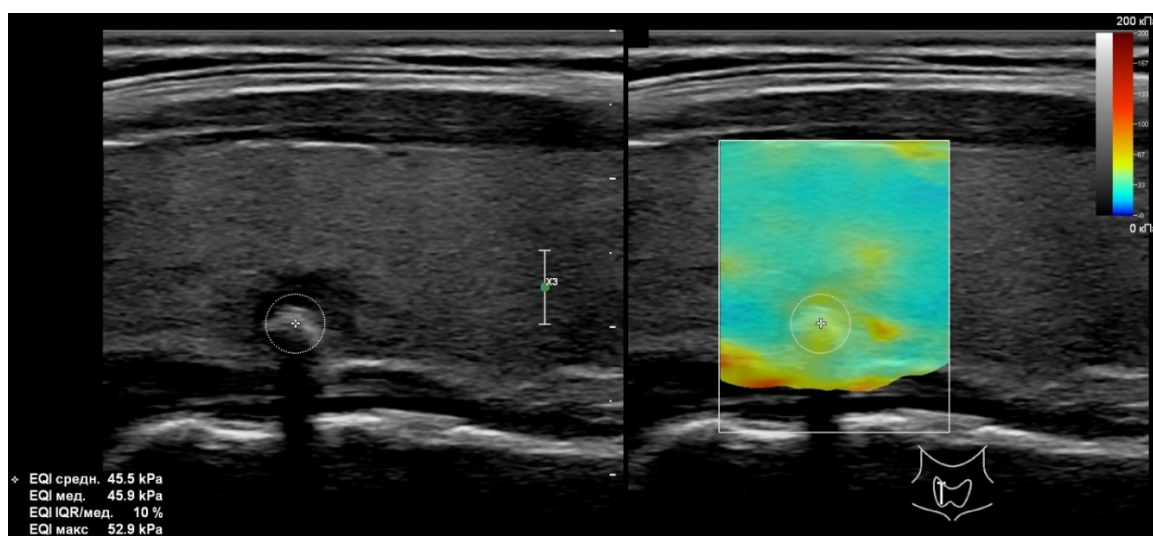


Рисунок 15 – Гиперэхогенный узел правой доли ЩЖ с размытой гипоэхогенной зоной вокруг с гиперэхогенным локусом до 6 мм и акустической тенью. На соноэластографии – высокая жесткость узла. ТАПБ – атипия неясного генеза (Bethesda III). Операция ввиду высокой вероятности рака ЩЖ на основании данных УЗИ. Патоморфологическое исследование – кальцинированный узел ЩЖ (фолликулярный зоб)

Центральный (внутриузловой) макрокальцификат при УЗИ выявляется в центральной части очагового образования ЩЖ. В отличие от изолированных (компактных) частичные макрокальцификаты выявляют чаще. В таких случаях при УЗИ и при патоморфологическом исследовании в узлах ЩЖ выявляются частичные обызвествления с наличием железистой ткани ЩЖ. Центральные кальцификаты подразделяют на грубые (массивные) (Рисунок 16), фрагментарные (Рисунок 17) и крапчатые ( $> 3$  мм).

Термином «периферическая кальцификация» обозначается полное или неполное криволинейное обызвествление по капсуле и периферическим зонам узлов ЩЖ. Периферические кальцификаты очаговых образований ЩЖ разделяют на сплошные (ободковые), прерывистые и нерегулярные. Наиболее обсуждаемым в плане оценок является сплошной вариант периферической кальцификации (кольцевидный, «кальцинированная сфера»), которому специалисты УЗИ дали название «яичной скорлупы» и «белого рыцаря» (Рисунок 18).

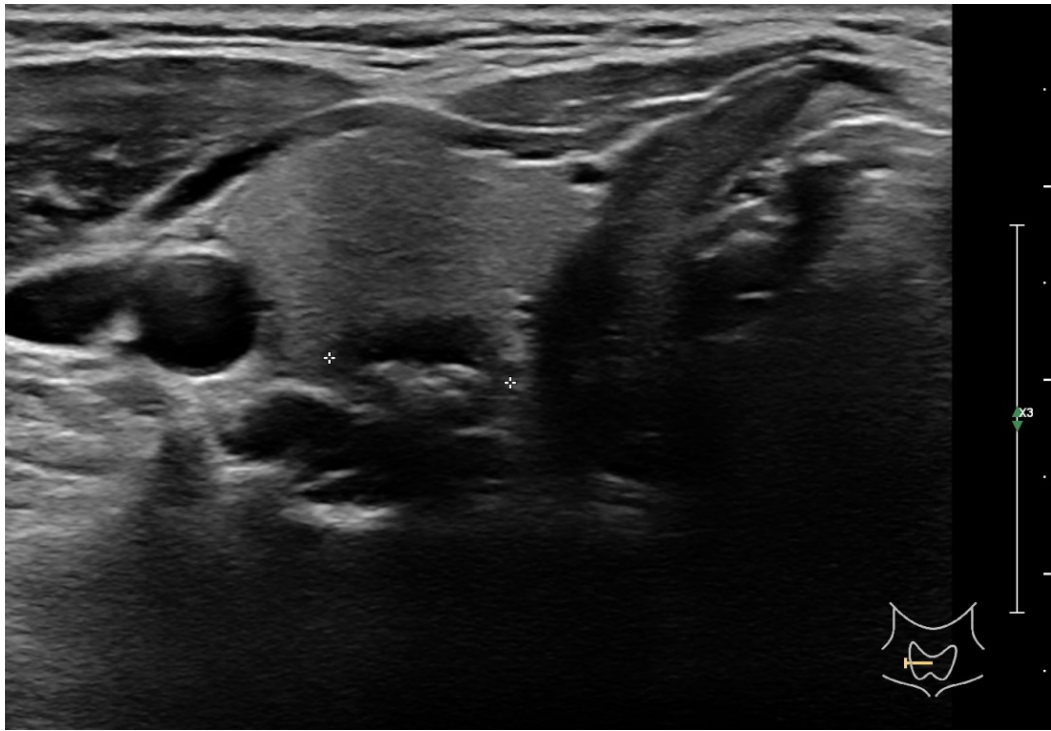


Рисунок 16 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ 9×5×7 мм с неровными нечеткими контурами с гиперэхогенным линейным участком в центральной части узла. ТАПБ – признаки фолликулярного коллоидного зоба (Bethesda II).

Патоморфологическое исследование – фолликулярный зоб

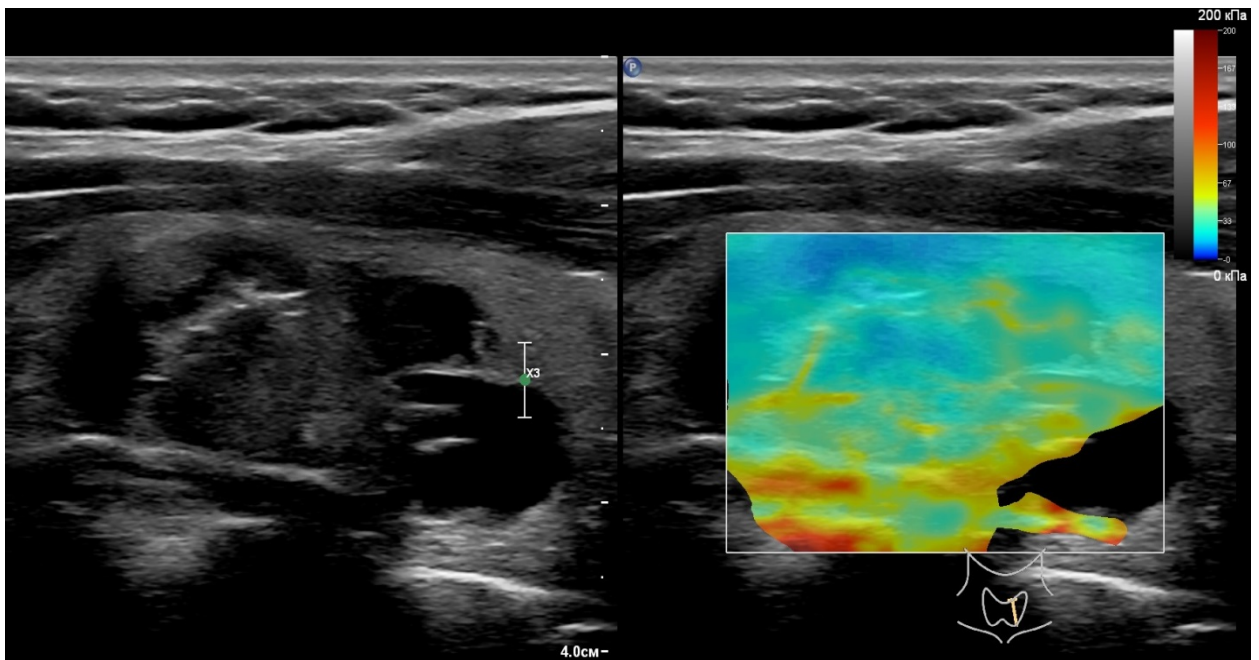


Рисунок 17 – Гипоэхогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с неровными четкими контурами с множественными мелкими гиперэхогенными линейными локусами в центральной части узла. При соноэластографии более высокая жесткость этих зон. ТАПБ – признаки фолликулярного коллоидного зоба (Bethesda II).

Патоморфологическое исследование – макрофолликулярный токсический зоб



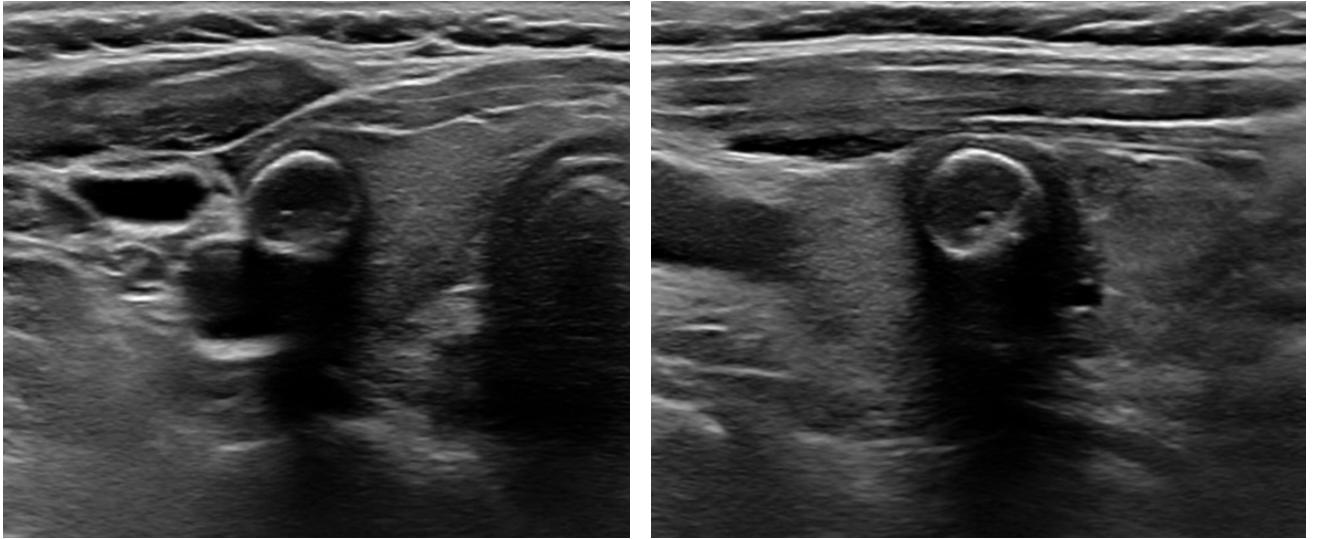


Рисунок 18 – Гипоэхогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ (поперечный и продольный сканы) с ровными четкими гиперэхогенными контурами, дающий акустическую тень. ТАПБ – подозрение на папиллярный рак (Bethesda V).

Патоморфологическое исследование – папиллярный рак ЩЖ, инкапсулированный вариант

Прерывистые периферические макрокальцификаты узлов ЩЖ могут быть серповидными (кальцификация более 50% поверхности узла (Рисунок 19)), неполными (кальцификация менее 50% поверхности узла (Рисунок 20)), фрагментированными (прерывистая кальцификация (Рисунок 21)), крапчатыми.

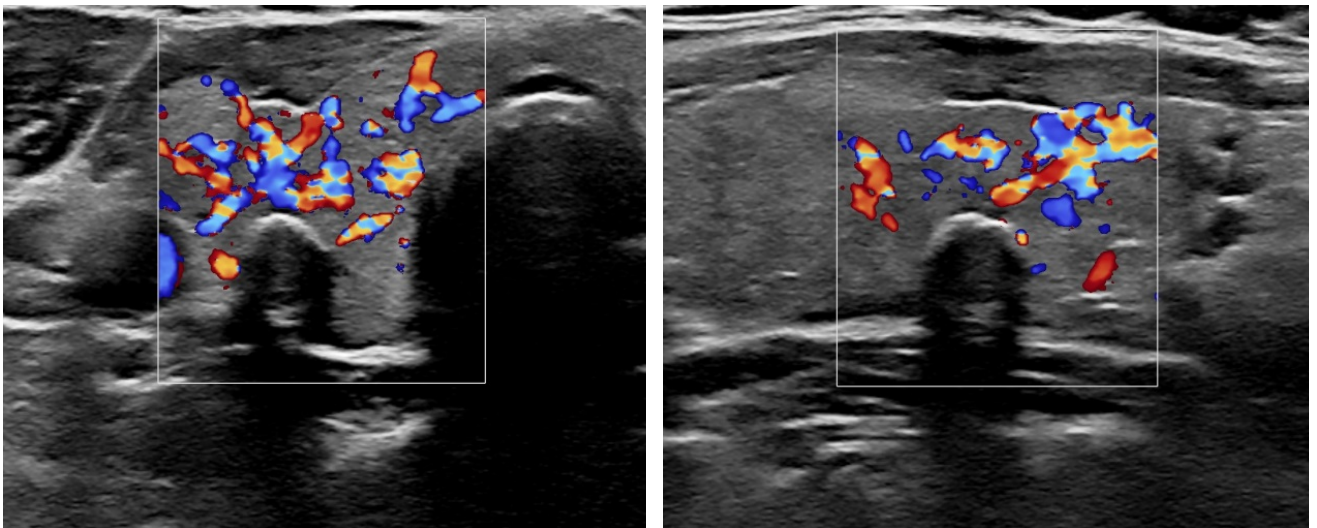


Рисунок 19 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с отчетливой гиперэхогенной периферической зоной более 50% поверхности и акустической тенью. ТАПБ – признаки коллоидного зоба с признаками регресса (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – диффузно-узловой токсический зоб

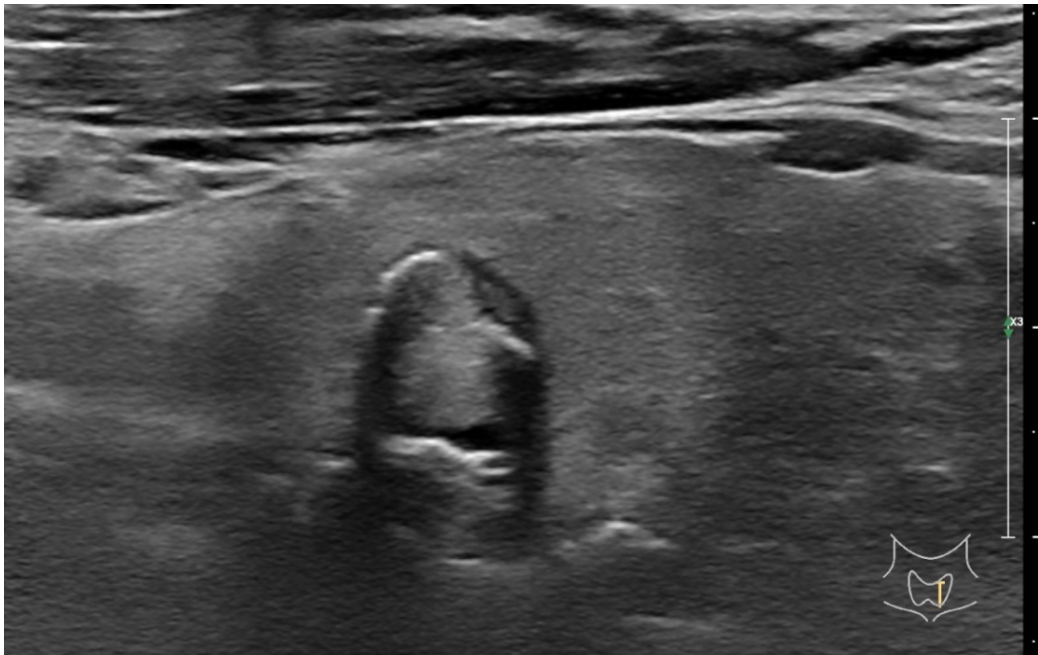


Рисунок 20 – Изоэхогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с множественными гиперэхогенными линейными локусами в периферической части узла менее 50% поверхности и акустической тенью. ТАПБ – признаки фолликулярной неоплазии (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома ЩЖ



Рисунок 21 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с множественными мелкими гиперэхогенными линейными локусами в периферической части узла. ТАПБ – фолликулярная опухоль ЩЖ (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – атипичная аденома ЩЖ

Фрагментированные (нерегулярные) периферические кальцификаты могут быть хаотичными (Рисунок 22), многослойными, толстыми (Рисунок 23) и краевыми (утолщение менее 0,5 мм с окружность  $> 50\%$  (Рисунок 24)).

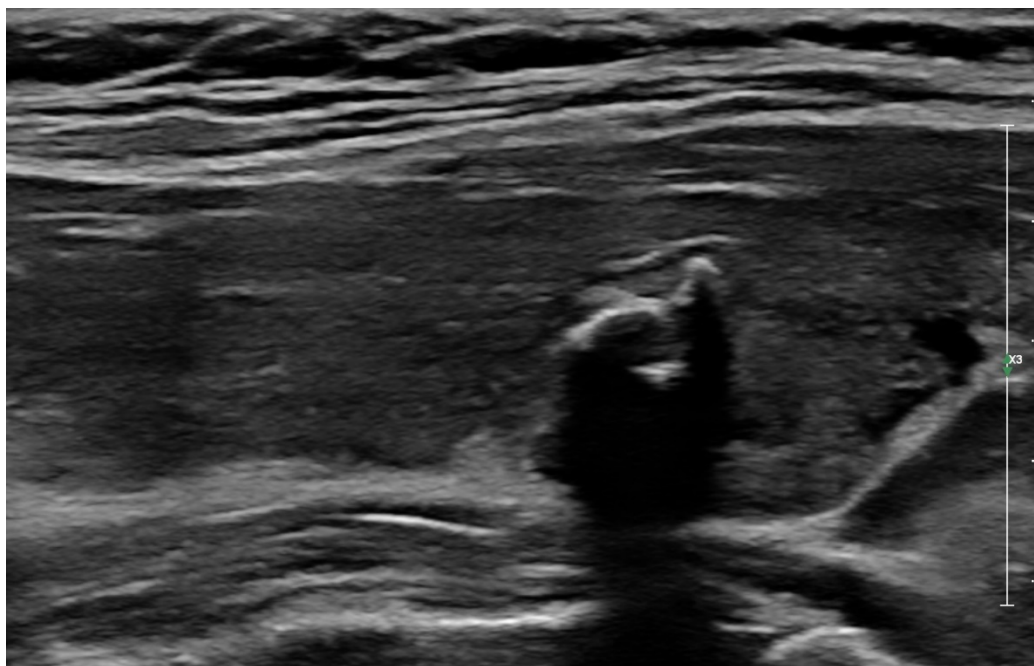


Рисунок 22 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с неровными четкими контурами с хаотичными гиперэхогенными участками в периферической части узла. ТАПБ – признаки фолликулярной неоплазии (Bethesda IV).  
Патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома ЩЖ

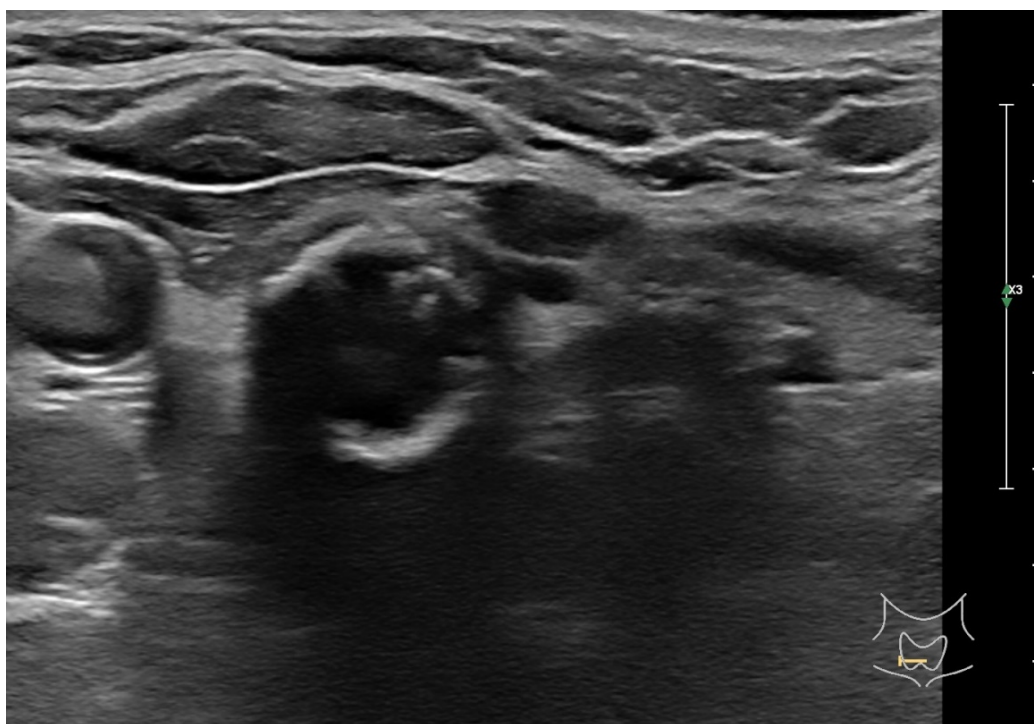


Рисунок 23 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с неровными четкими контурами с утолщенными гиперэхогенными участками в периферической части узла. ТАПБ – признаки коллоидного зоба (Bethesda II).  
Патоморфологическое исследование – узловой коллоидный зоб

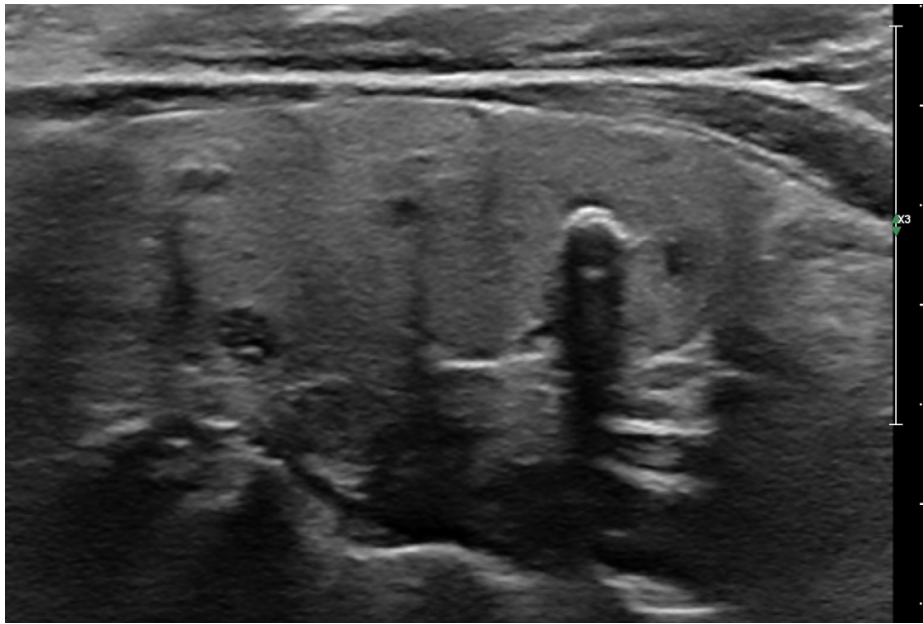


Рисунок 24 – Гипоэхогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с ровными четкими контурами с отчетливой гиперэхогенной периферической зоной более 50% поверхности, с акустической тенью. ТАПБ – признаки коллоидного зоба (Bethesda II). Патоморфологическое исследование – многоузловой токсический зоб (функциональная автономия)

Наиболее неблагоприятной и сложной в плане вероятного диагноза и прогноза является смешанная кальцификация – комбинация центральных и периферических макрокальцификатов (Рисунок 25). Они могут быть фрагментированными (Рисунок 26) и грубыми (Рисунок 27).

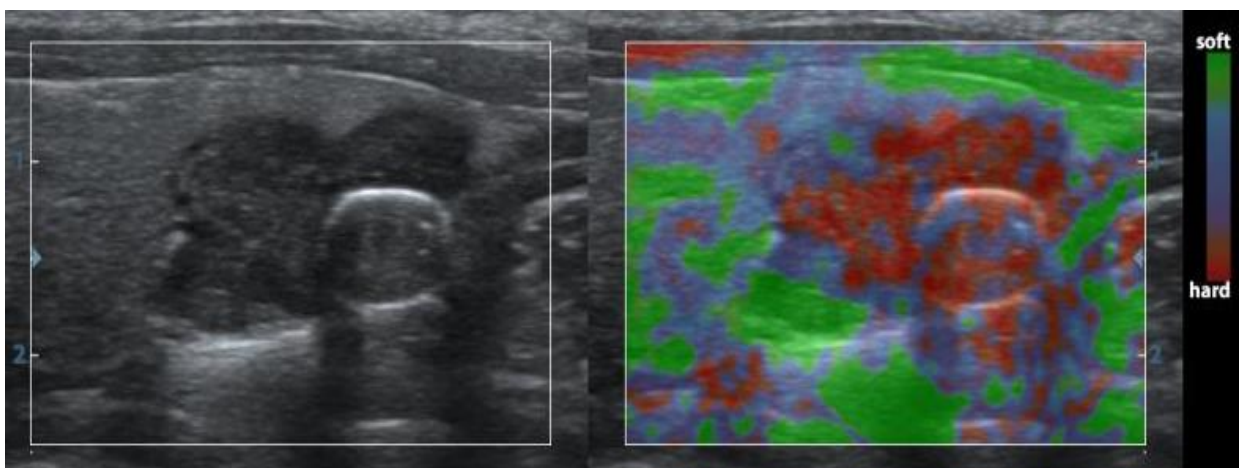


Рисунок 25 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с неровными четкими контурами с гиперэхогенными зонами в центральной и периферической частях (макрокальцификат по типу «кольца»), с акустической тенью. ТАПБ – фолликулярная неоплазия (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – фолликулярный рак ЩЖ

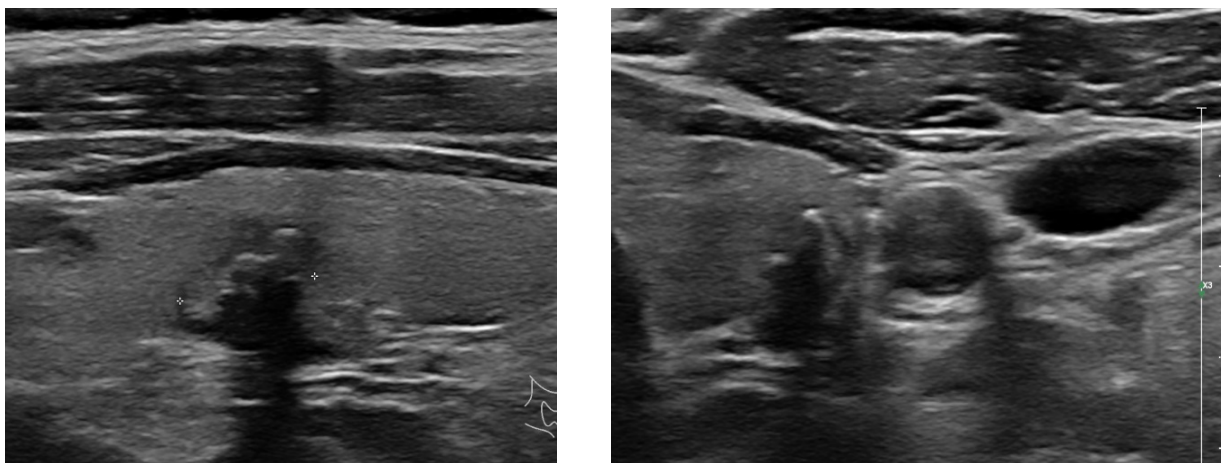


Рисунок 26 – Гипоэхогенный неоднородный узел левой доли ЩЖ с неровными нечеткими контурами с множественными гиперэхогенными линейными локусами в центральной и периферической частях узла, «высота > ширины». ТАПБ – признаки фолликулярной неоплазии (Bethesda IV). Патоморфологическое исследование – папиллярный рак ЩЖ

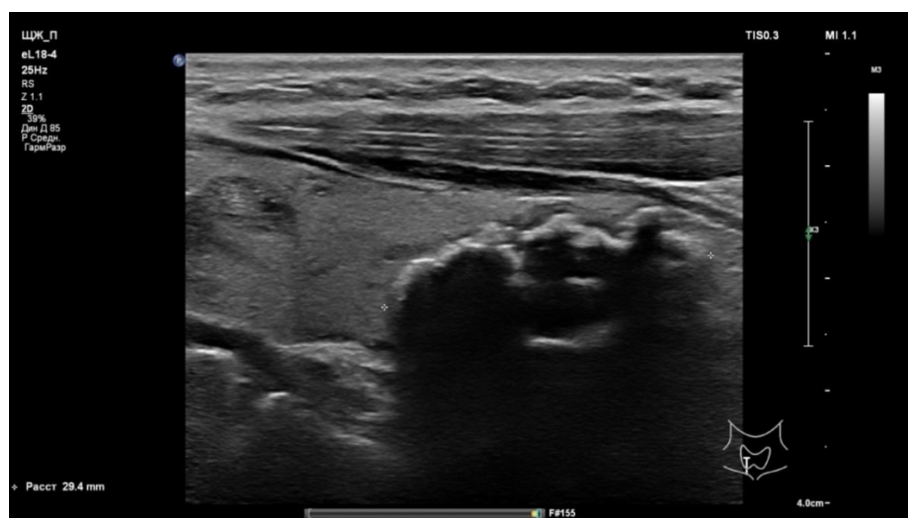


Рисунок 27 – Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли ЩЖ с неровными четкими гиперэхогенными контурами по типу «зубьев пилы» в периферической части и гиперэхогенными участками в центральной части, с акустической тенью.

ТАПБ – признаки фолликулярного коллоидного зоба (Bethesda II).

Патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб с выраженным кальцинозом

УЗИ-признак смешанного варианта кальцификации узла ЩЖ наряду с микрокальцификатами является более вероятным признаком опухоли ЩЖ.

На основании проведенного анализа научной литературы и данных собственного исследования считаем, что «визуальная» классификация кальцифицированных образований ЩЖ и диагностическая тактика при них должны строиться следующим образом (Таблица 6).

Таблица 6 – Градации кальцификатов узлов ЩЖ, их значимость и предлагаемая диагностическая тактика

N	Градации	Степень важности	Диагностическая тактика
1	Кальцификаты – псевдокальцификаты	Важная	Истинные кальцификаты являются признаком серьезных дегенеративно-дистрофических процессов в узле ЩЖ, что является весомым основанием для рекомендации выполнения ТАПБ. Псевдокальцификаты выявляются в узлах с кистозным компонентом и истинных кистах ЩЖ. При них ТАПБ не показана, но может быть выполнена при проведении малоинвазивного лечения (склеротерапии).
2	Единичные – множественные	Низкая	Количественные особенности кальцификатов не влияют на выбор диагностической тактики. ТАПБ выполняется в зависимости от размеров узлов и их градации по системе TI-RADS.
3	Микрокальцификаты – макрокальцификаты	Важная	При определении показаний для выполнения ТАПБ наличие микрокальцификатов является одним из самых весомых УЗИ-признаков. Как правило, материал удается получить независимо от места забора материала. При наличии макрокальцификатов особое значение приобретает выбор траектории иглы, материал желательно брать из зон, непосредственно примыкающих к макрокальцификату.
4	Макрокальцификаты: периферические – центральные	Средняя	Наличие периферической кальцификации чаще является признаком доброкачественного процесса, поэтому рекомендации по выполнению ТАПБ таких узлов ЩЖ сдержанные. При центральных кальцификатах исходят из объема сохраненной железистой ткани в узле ЩЖ и выраженности изменений.

Продолжение Таблицы 6

N	Градации	Степень важности	Диагностическая тактика
5	<p>Центральные макрокальцификаты: изолированные и частичные</p> <p>Частичные макрокальцификаты подразделяются на грубые, фрагментированные и крапчатые</p>	<p>Низкая</p> <p>Средняя</p>	<p>Получение информативного цитологического материала при ТАПБ узлов с изолированными макрокальцификатами сомнительно. Чаще всего цитологи описывают материал как неинформативный (<i>Bethesda I</i>) или сомнительный (<i>Bethesda III</i>). Но при этом возрастает вероятность гипердиагностики с учетом того, что цитологи ориентируются на данные УЗИ. Поэтому при изолированных макрокальцификатах оптимальна выжидательная тактика. При частичных центральных макрокальцификатах для ТАПБ выбираются участки узлов с преобладанием железистой ткани в непосредственной близости от кальцификатов.</p>
6	<p>Периферические макрокальцификаты: сплошные (ободковые, кольцевидные), прерывистые (серповидные, неполные, фрагментированные), нерегулярные (крапчатые).</p> <p>Фрагментированные периферические макрокальцификаты подразделяются на хаотичные, многослойные, толстые, краевые</p>	<p>Низкая</p> <p>Средняя</p> <p>Умеренная</p>	<p>При выполнении ТАПБ узлов ЩЖ с периферическими макрокальцификатами сложности для выполнения ТАПБ могут быть лишь при сплошной (ободковой) кальцификации. Крайне редко не удается пройти кальцинированную капсулу узла ЩЖ, в основном при мелких узлах. К числу объективных сложностей относятся трудности визуализации расположения кончика иглы и выбора зоны забора материала. С учетом того, что сплошная периферическая кальцификация чаще встречается при доброкачественных узлах ЩЖ, ТАПБ целесообразна при таких узлах диаметром более 1,5–2,0 см или косвенных признаках онкологической патологии (специфическая лимфаденопатия, дисфагия, дисфония). При прерывистых периферических макрокальцификатах ТАПБ показана при размерах узла более 1,0 см. Но при наличии «больших» признаков согласно системе TI-RADS ТАПБ должна выполняться независимо от размеров узла ЩЖ.</p>
7	<p>Смешанная кальцификация: грубая, фрагментированная</p>	<p>Важная</p>	<p>При выявлении смешанных макрокальцификатов выполнение ТАПБ обязательно независимо от размеров.</p>

Данная модель дифференцированной тактики при узловых образованиях ЩЖ предлагается на основании оценки изображений УЗИ и последующего морфологического исследования у 211 пациентов с узловой патологией ЩЖ. Основанием для заключений было установление соответствия результатов методов при наличии кальцифицированных узлов ЩЖ (Таблица 7).

Таблица 7 – Гиперэхогенные локусы («кальцификаты») в очаговых образованиях ЩЖ различного морфологического строения

Эхогенность узлов	Морфологическое строение узлов ЩЖ			Всего (n = 211)
	коллоидный зоб (n = 91)	аденома ЩЖ (n = 60)	рак ЩЖ (n = 60)	
Кальцификаты	43 (47,3%)	29(48,3%)	39(65,0%)	111(52,6%)
Микрокальцификаты	1 (1,1%)	3(5,0%)	26(43,3%)	30(14,2%)
Макрокальцификаты	42 (46,2%)	26(43,3%)	13(21,7%)	81(38,4%)

### Заключение

При разработке диагностической и лечебной тактики любой патологии определяющим является поиск метода исследования, который является «ключом» диагноза. При патологии ЩЖ таким методом является УЗИ. При узловой патологии ЩЖ одним из часто выявляемых и сложно оцениваемых является признак «кальцификаты». Несмотря на то, что, по сути, кальцификация представляет собой замещение клеточных структур (фолликулярного эпителия) солями кальция (минеральные структуры), она является показателем выраженной дегенеративно-деструктивной перестройки в узлах ЩЖ. Даже изолированная оценка признака «кальцификаты» показала их различную значимость и сложность постановки вероятного диагноза. «Микрокальцификаты», несомненно, имеют больший диагностический вес, в то же время «макрокальцификаты», с высокой частотой встречающиеся как при доброкачественной патологии, так и при опухолях ЩЖ, нельзя не учитывать при выборе диагностической тактики. При выявлении «кальцификатов» более правильно рассматривать их в комплексе с другими параметрами. Вариантами таких решений являются система TI-RADS,



основывающаяся на оценке только ультразвуковых изображений, и шкала McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS), построенная на оценке клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Оценка показателя «кальцификаты» и его градаций «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» при использовании системы TI-RADS и шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) представлена в последующих главах исследования (Глава 4 и Глава 5).

## **ГЛАВА 4. УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ «КАЛЬЦИФИКАЦИЯ» В СИСТЕМЕ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ TI-RADS**

На сегодняшний день предложено большое число вариантов оценки ультразвуковых изображений ЩЖ [43, 65, 95]. Одни из них ориентируются на визуальную оценку в В-режиме [72], другие – на цифровые показатели соноэластографии [36] и эхоконтрастирования [28]. Изолированные друг от друга данные параметры дают значимое число диагностических ошибок. В начале XX века удалось систематизировать и структурировать накопленные данные УЗИ ЩЖ, чтобы уменьшить элемент субъективизма в оценке изображений и привязать оценку специалиста к определенным шаблонам. Удачным решением было создание системы TIRADS [136]. Идея универсальности оценки и ее появление открыли новые перспективы УЗИ-диагностики патологии ЩЖ [33], убрав псевдомнения [55] и позволив подключить новые технологии [19]. За десятилетие по примеру TI-RADS в мире было создано около 20 систем (EU-TIRADS, системы BTA, ATA, ARC-TIRADS, K-TIRADS). В 2020 году трудом коллектива ведущих специалистов УЗИ-диагностики в России была создана система TI-RADS [29].

При выполнении работы одной из задач была оценка диагностического значения признака «кальцификаты» в рамках отечественной системы TI-RADS. Данный признак является одним из наиболее значимых во всех современных мировых ультразвуковых системах риска рака ЩЖ [38, 48].

### **4.1. Анализ категорий системы TI-RADS при узлах щитовидной железы**

В исследовании использовались протоколы УЗИ 211 пациентов с узловой патологией ЩЖ. Поскольку по замыслу создателей системы категория TI-RADS1 устанавливается при отсутствии очаговых образований («диффузные изменения ткани ЩЖ без узлообразования»), а категория TI-RADS6 говорит об уже выявленном злокачественном образовании ЩЖ, подтвержденном

предшествующим цитологическим исследованием, то в наше исследование эти категории пациентов не вошли.

Авторы системы обозначили TI-RADS2 как «макрофолликулы или коллоидные кисты, губчатые узлы и кистозные узлы», не указывая, какие конкретно комбинации признаков УЗИ соответствуют этой категории. Поэтому при выполнении исследования пришлось обратиться к публикациям создателей систем TIRADS и EU-TIRADS (базовые системы для TI-RADS), которые учитывали все УЗИ-признаки и пытались определить их значение. Согласно им, критериями TI-RADS2 являются: форма – правильная, овальная, границы – четкие, контуры – ровные, пространственная ориентация – горизонтальная («ширина > высоты»), эхогенность – изоэхогенный или анэхогенный, структура – солидная, кистозная или кистозно-солидная, микрокальцификаты – нет, макрокальцификаты – нет, наличие ободка Halo – имеется, кровоток – перинодулярный, «регионарная лимфаденопатия» – нет; периферическое обызвествление – нет, внетиреоидное распространение – нет, низкая жесткость при эластографии/ эластометрии (Рисунки 28 и 29).

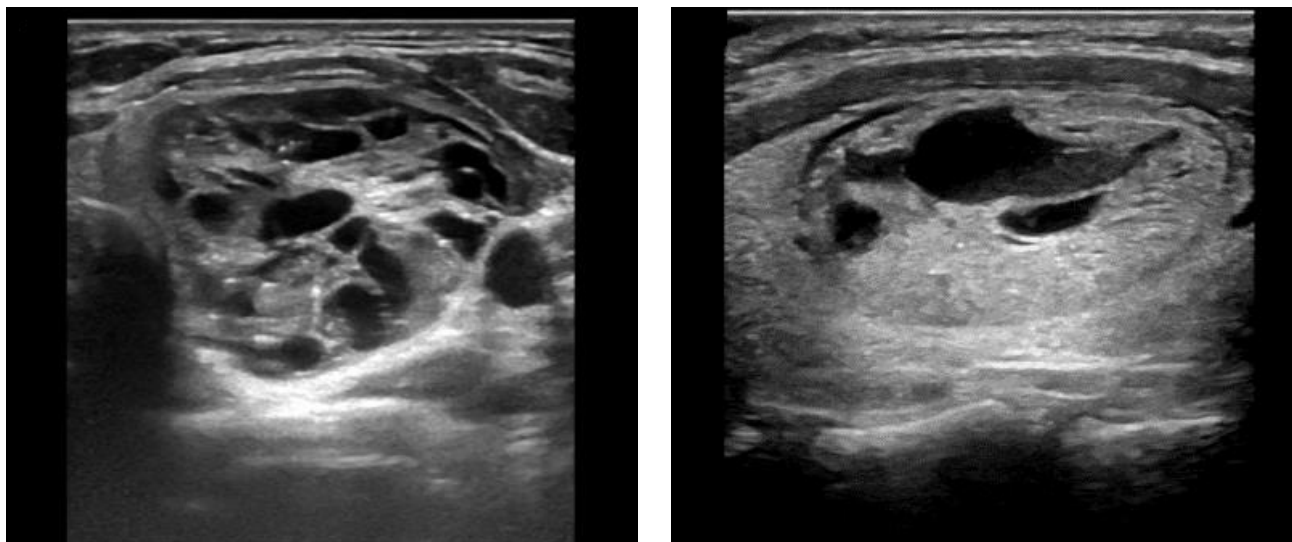


Рисунок 28 – Узел левой доли ЩЖ (TI-RADS2) размерами 28×27×37мм (губчатый узел), результат ТАПБ – коллоидный зоб с признаками регресса (Bethesda2).

Патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб

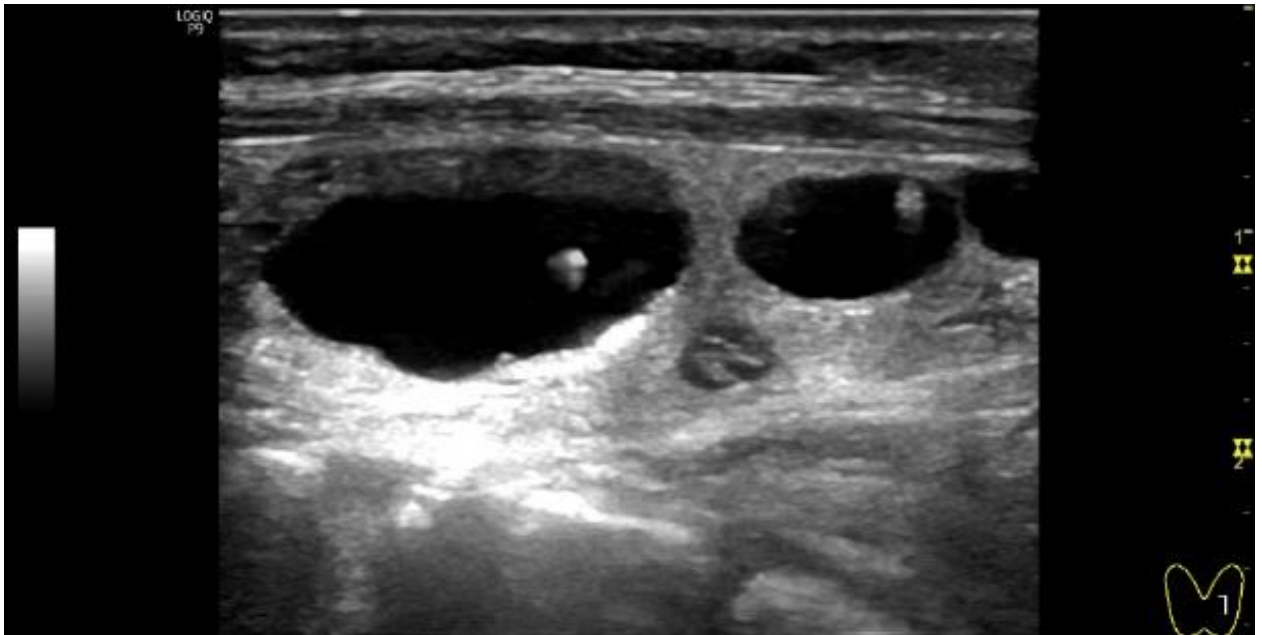


Рисунок 29 – Множественные узлы левой доли ЩЖ (кисты) с гиперэхогенными сигналами (TI-RADS2), результат ТАПБ – коллоидный зоб с превалированием жидкого коллоида и скудными клеточными элементами. Цитологический материал соответствует коллоидному зобу (Bethesda2)

К TI-RADS3 авторы системы отнесли узлы ЩЖ, которые определялись наряду с диффузными изменениями, характерными для диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита (Рисунок 30). В качестве критериев этой категории ими обозначены: форма – правильная, овальная, границы – четкие, контуры – ровные, пространственная ориентация узла – горизонтальная («ширина > высоты»), эхогенность – изоэхогенный или гиперэхогенный, структура – солидная, микрокальцификаты – нет, макрокальцификаты – в виде участков кальциноза в ткани ЩЖ (Рисунок 31), наличие ободка Halo – четко определяется, кровоток – перинодулярный (периферический) умеренный, «регионарная лимфаденопатия» – нет; периферическое обызвествление – в виде полностью кальцинированной капсулы узла по типу «яичной скорлупы» (Рисунок 32), внетиреоидное распространение – отсутствует, низкая жесткость при эластографии/ эластометрии.

В категорию TI-RADS4 (средний риск наличия рака ЩЖ) создатели системы определили узлы ЩЖ, имеющие «малые» признаки злокачественности (подозрение на рак ЩЖ) (Рисунок 33) и лишенные «больших» признаков.

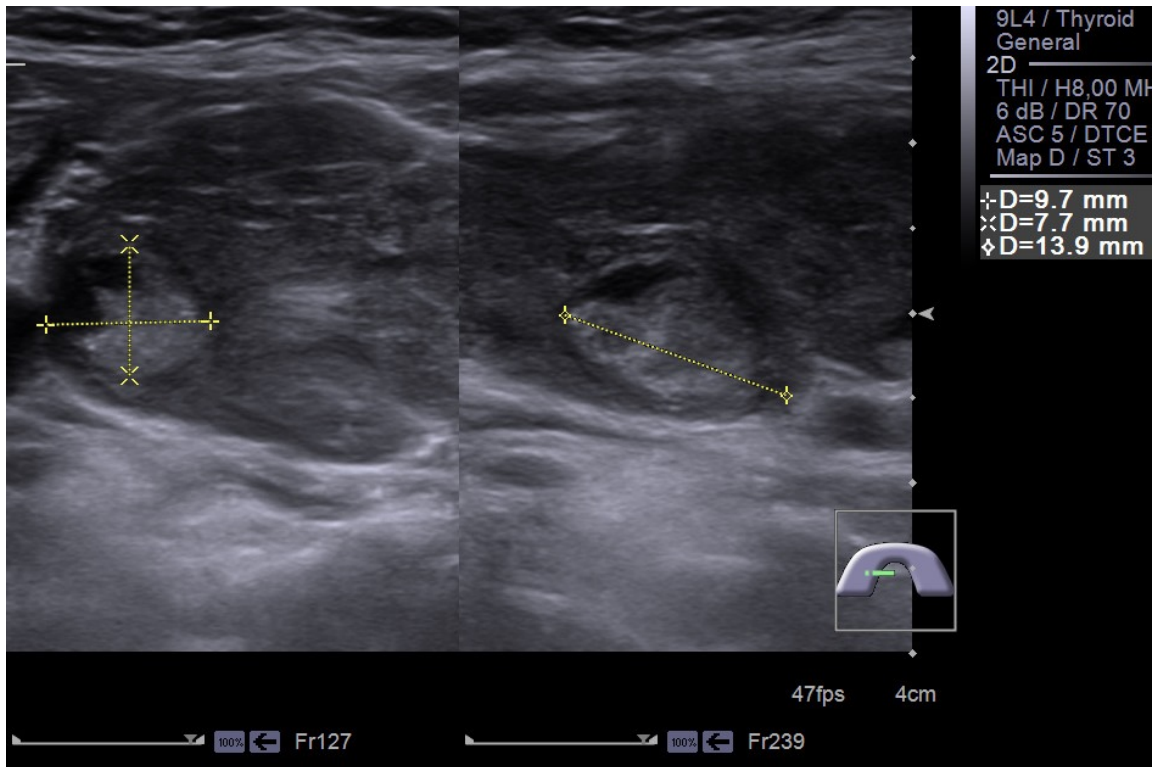


Рисунок 30 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS3) размерами 8×10×14 мм, результат ТАПБ – атипия неясного генеза (Bethesda3), патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита



Рисунок 31 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS3) размерами 5×5×4 мм, с тотальной кальцификацией, результат ТАПБ – неинформативный материал ((Bethesda I) – дважды, в третий раз – признаки коллоидного зоба (Bethesda II)

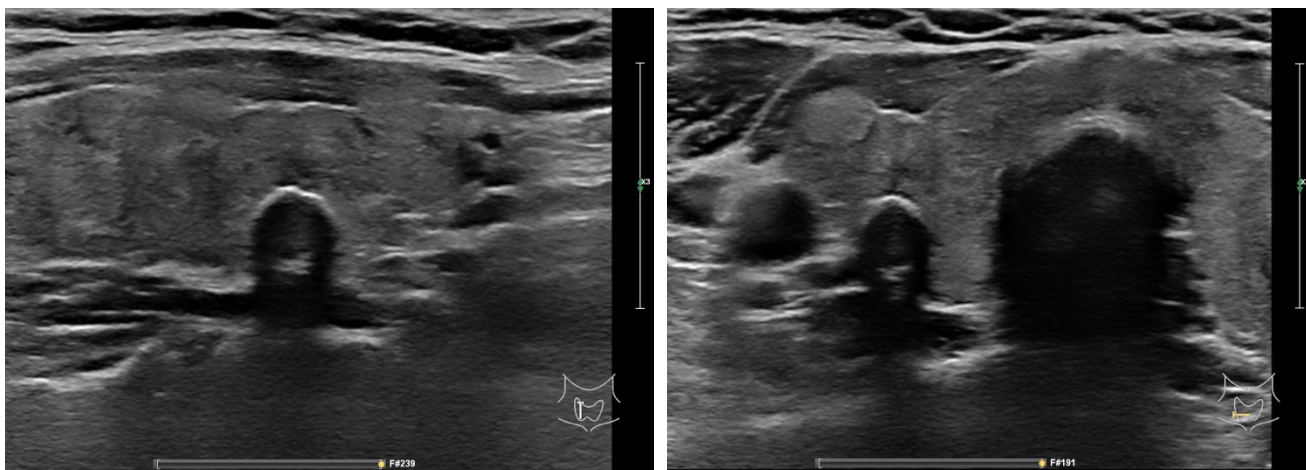


Рисунок 32 – Узел правой доли ЩЖ на фоне диффузной неоднородности ткани по типу АИТ (TI-RADS3) размерами 9×8×9 мм, с кальцификацией по типу «яичной скорлупы», результат ТАПБ – коллоидный зоб с признаками регресса (Bethesda2)

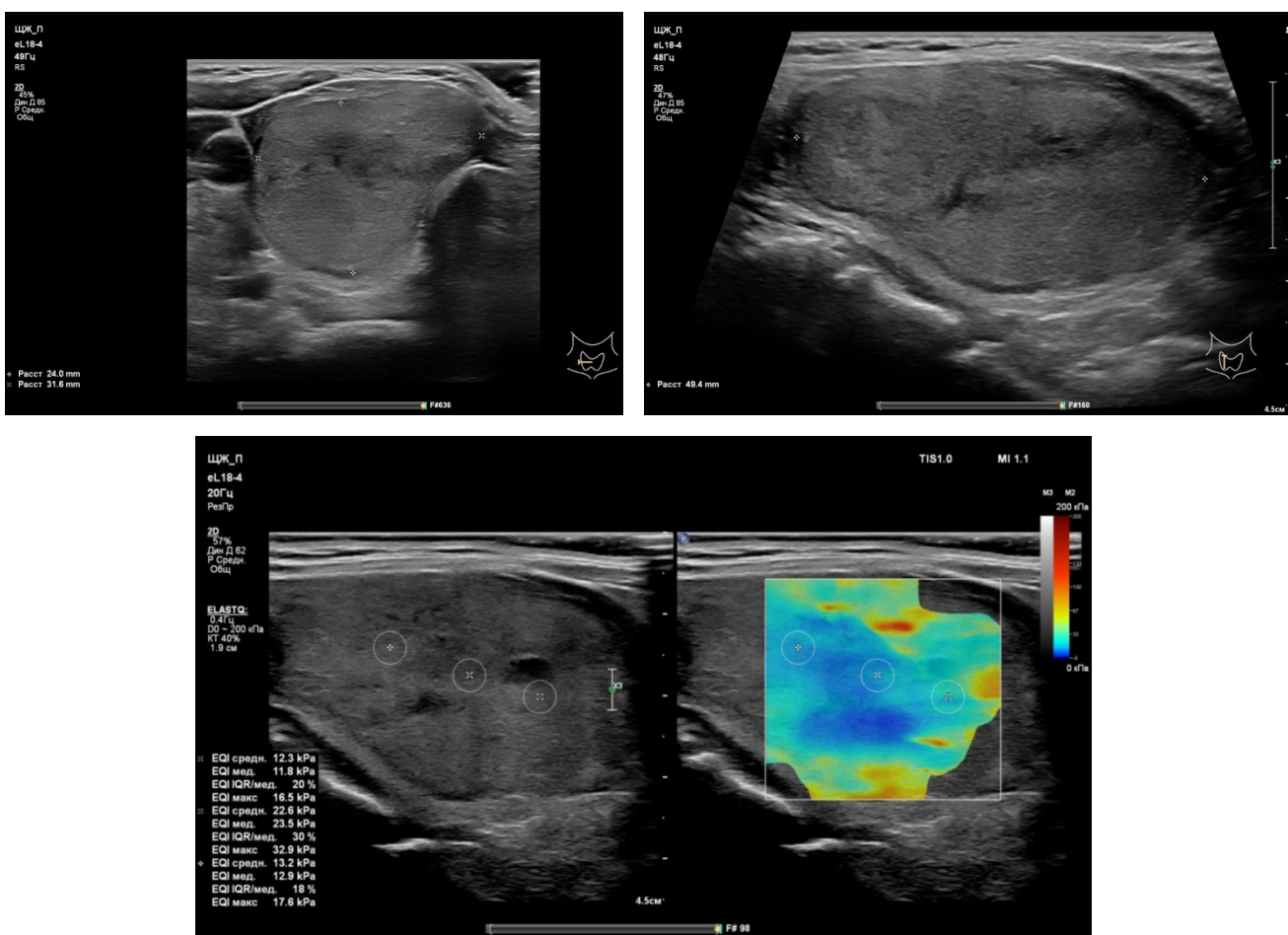


Рисунок 33 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS4) размерами 24×31×49 мм, результат ТАПБ – коллоидный зоб с признаками регресса (Bethesda2), патоморфологическое исследование – фолликулярный коллоидный зоб

В качестве критериев категории TI-RADS4 были определены: форма – овальная, границы – четкие, контуры – ровные, пространственная ориентация – горизонтальная («ширина > высоты»), эхогенность – снижена (равномерная или очаговая), структура – солидная или неоднородная, микрокальцинаты – нет, макрокальцинаты – могут быть (Рисунок 34), наличие ободка Halo – неравномерная толщина вокруг узла, кровотока – патологический сосудистый рисунок, «регионарная лимфаденопатия» – отсутствует; акустическая тень за узлом без наличия кальцификатов, внетиреоидное распространение – отсутствует, высокая жесткость при эластографии/эластометрии.

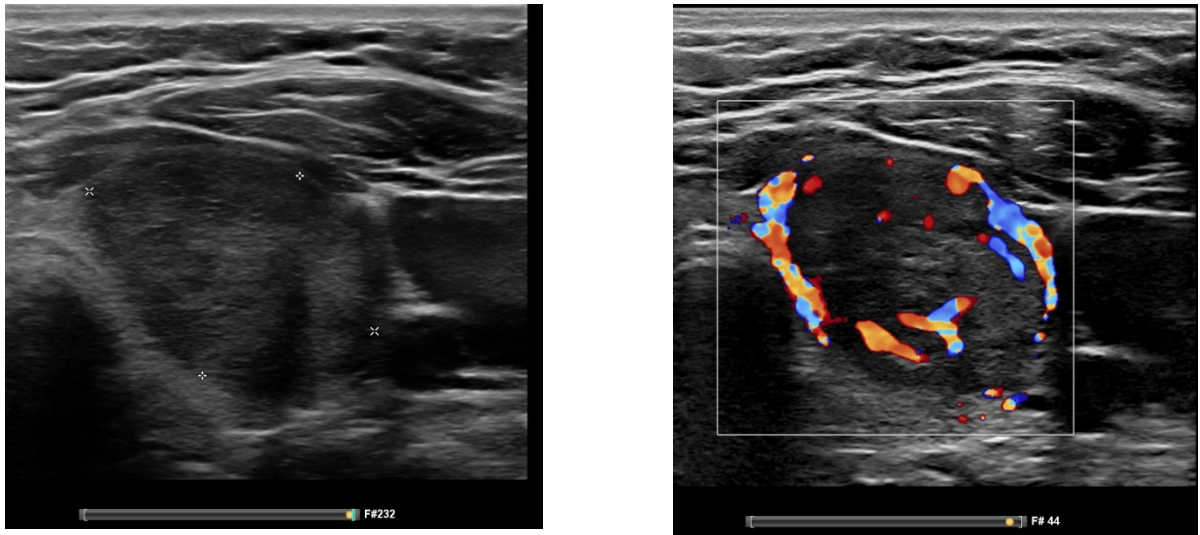


Рисунок 34 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS4) размерами 21×30×37 мм, результат ТАПБ – фолликулярная опухоль (фолликулярная неоплазия) (Bethesda4), патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома ЩЖ

По мнению создателей системы, категория TI-RADS5 указывает на высокий риск наличия рака ЩЖ. Для этой категории узлов ЩЖ помимо «малых» признаков характерно также наличие и «больших» признаков злокачественности (Рисунок 35).

В числе УЗИ-признаков TI-RADS5 авторы указали особенности формы (округлая или неправильная), границ (нечеткие), контуров (неровные, бугристые, лучистые), вертикальную пространственную ориентацию («высота > ширины»), значительно пониженную эхогенность ткани узла, структуру (солидную, неоднородную), микрокальцификаты (Рисунок 36), макрокальцификаты,

неравномерную толщину ободка Halo вокруг узла, патологический сосудистый рисунок кровотока, регионарную лимфоаденопатию, акустическую тень за узлом без наличия кальцификатов внетиреоидное распространение, высокую жесткость при эластографии/эластометрии.

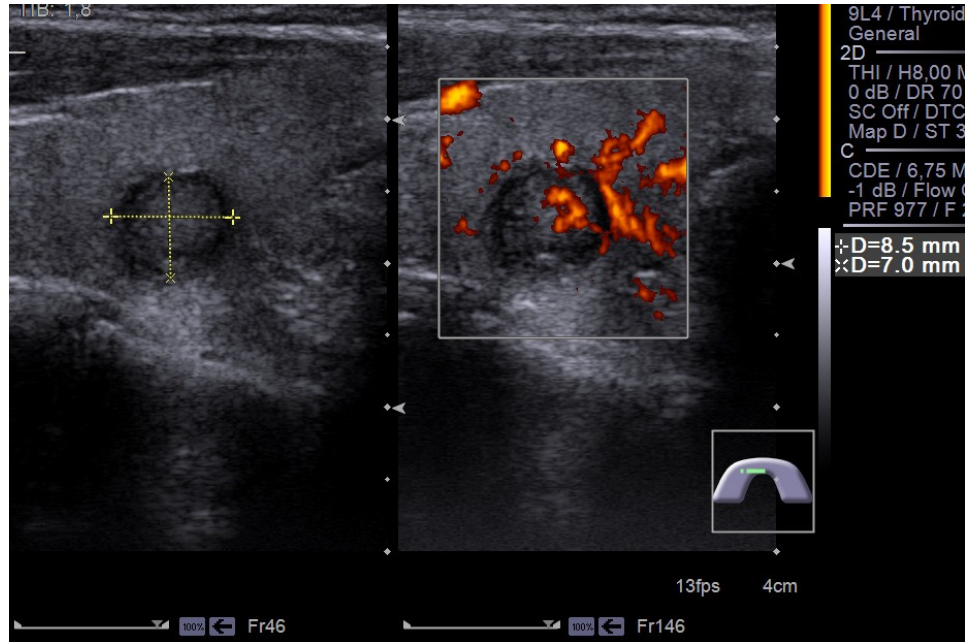


Рисунок 35 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS5) размерами 8×7×9 мм, результат ТАПБ – папиллярный рак ЩЖ (Bethesda6). Патоморфологическое исследование – неинкапсулированный папиллярный рак ЩЖ

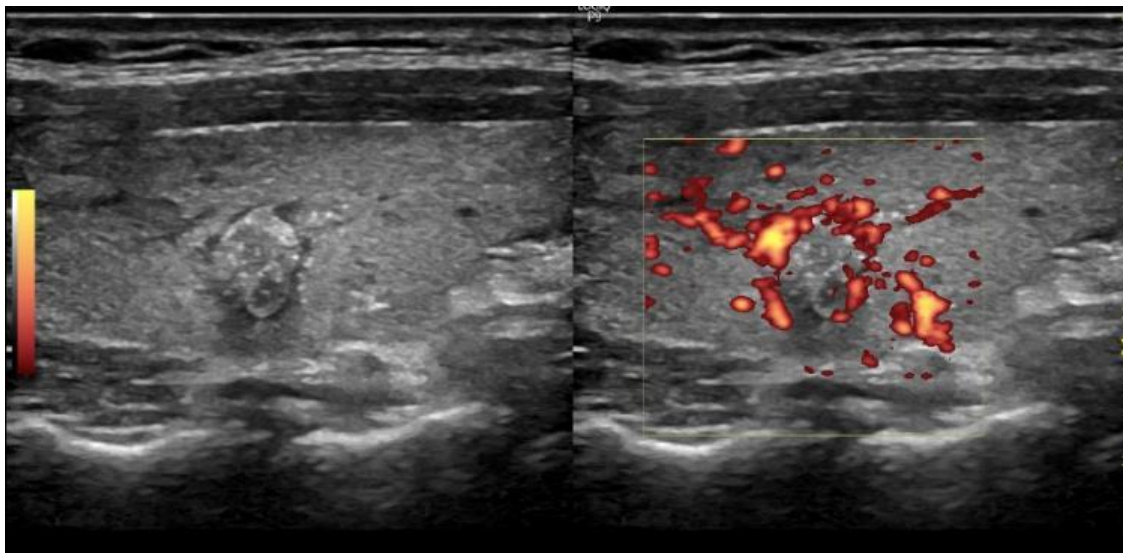


Рисунок 36 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS5) размерами 7×8×8 мм (изоэхогенный, неоднородный, «высота > ширины», с неровными контурами, с множественными микрокальцификатами, гиперваскулярное), результат ТАПБ – папиллярный рак ЩЖ (Bethesda6). Патоморфологическое исследование – неинкапсулированный папиллярный рак ЩЖ



Наличие в узле ЩЖ признаков TI-RADS5 (по мнению создателей системы) указывает на особую важность и необходимость получения достоверного цитологического ответа даже при наличии узлов менее 1 см в диаметре, для чего возможно неоднократное выполнение ТАПБ.

По данным исследования к категории TI-RADS2 были отнесены 52 узла ЩЖ (24,6%), к категории TI-RADS3 – 19 узлов (9,0%), к категории TI-RADS4 – 120 узлов (56,9%), к категории TI-RADS5 – 20 узлов (9,5%). Итоги распределения узлов ЩЖ по категориям TI-RADS представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов с узловыми образованиями ЩЖ по градациям TI-RADS

Категории	Коллоидный зоб (n;%)	Аденома ЩЖ (n;%)	Рак ЩЖ (n;%)	Всего (n;%)
TI-RADS2	44 (20,85%)	8 (3,79%)	0	52 (24,64%)
TI-RADS3	13 (6,16%)	5 (2,37%)	1(0,47%)	19 (9,00%)
TI-RADS4	34 (16,11%)	47 (22,27%)	39 (18,48%)	120 (56,87%)
TI-RADS5	0	0	20 (9,48%)	20 (9,48%)
Всего	91 (43,12%)	60 (28,44%)	60 (28,44%)	211 (100%)

Распределение узлов по градации категорий TI-RADS внутри патоморфологических групп представлено на Рисунке 37.

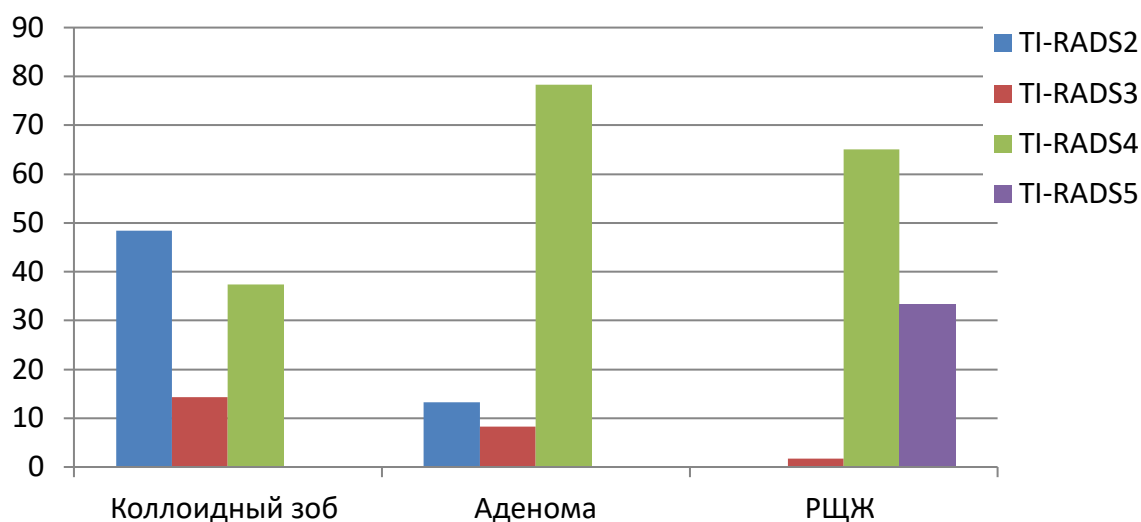


Рисунок 37 – Распределение по категориям TI-RADS узловых образований ЩЖ различного морфологического строения

Система TI-RADS была создана авторами для формирования конкретных показаний для выполнения ТАПБ узлов ЩЖ с различными УЗИ-признаками и различными размерами. Формально часть узлов ЩЖ вообще не нуждается в ТАПБ, но в ряде случаев необходимо неоднократное выполнение ТАПБ даже при узлах менее 1 см. На основании полученных предварительных результатов исследования, исходя из задач исследования, была целенаправленно изучена значимость УЗИ-признака «кальцификация».

Клиническое наблюдение. Больная П., 71 год. Диагноз: «Многоузловой зоб. Эутиреоз. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. Находилась на лечении в отделении головы и шеи АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР с 4 апреля по 7 апреля 2023 года. При поступлении жалобы на дискомфорт в области шеи. Визуально щитовидная железа увеличена за счет обеих долей, уплотнена, пальпаторно узлы в обеих долях до 4 см в диаметре. Из анамнеза выявлено отсутствие онкопатологии у родственников и эпизодов воздействия ионизирующей радиации. Узлы в щитовидной железе выявили 15 лет назад. Периодически проходила осмотр у эндокринолога, со стороны узлов динамики не было. После перенесенного COVID19 отметила постепенное увеличение шеи в объеме, появился дискомфорт, особенно ощущала давление в области шеи при смене положении лежа на спине. При проведении обследования (УЗИ) было отмечено значительное увеличение узлов ЩЖ в размерах. По данным лабораторного обследования: содержание тиреоглобулина в сыворотке крови – 18,3 нг/мл, ТТГ – 1,84 мМЕд/л, свободного Т4 – 1,23 нг/дл, свободного Т3 – 3,35 пг/мл, АТ к ТГ – 12,0 МЕ/мл, АТ к ТПО – 9,52 МЕ/мл, кальцитонина – 8,3 нг/л. Общий анализ крови: эритроциты –  $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $5,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 155 г/л, тромбоциты –  $214 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови: Глюкоза крови – 5,39 ммоль/л, общий билирубин – 11,2 мкмоль/л, общий белок – 67 г/л, креатинин – 61 мкмоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, холестерин – 7,21 ммоль/л, АЛТ – 14 Е/л, АСТ – 17,7 Е/л, ионизированный кальций – 1,16 ммоль/л, Витамин D – 21,6 нг/мл.

УЗИ органов шеи: Щитовидная железа расположена типично. Перешеек шириной 22 мм. Размеры правой доли: 33×48×90 мм (объем 71,3 см<sup>3</sup>). Размеры

левой доли:  $46 \times 55 \times 93$  мм (объем  $118,0$  см<sup>3</sup>). Суммарный объем железы  $189,3$  см<sup>3</sup>. Железа неоднородна за счет гипоэхогенных участков различной формы и размеров. Большую часть левой доли занимает неоднородный узел пониженной эхогенности размерами  $37 \times 39 \times 53$  мм, с множественными кистозными полостями с перемычками и микрокальцификатами (TI-RADS4 (Рисунок 38)). В нижнем сегменте левой доли кальцинированный узел диаметром 13 мм, в верхнем сегменте узел пониженной эхогенности, относительно однородный, размерами  $7 \times 9 \times 9$  мм. Справа в среднем сегменте с переходом на перешеек неоднородный узел пониженной эхогенности размерами  $26 \times 41 \times 43$  мм, с множественными кистозными полостями и микрокальцинатами. (TI-RADS4). В среднем сегменте правой узел изоэхогенный, относительно неоднородный, размерами  $15 \times 18 \times 24$  мм, с множественными кистозными полостями и микрокальцинатами (Рисунок 39). TI-RADS4. Вне узлов ткань однородна, обычной эхогенности. Лимфатические узлы не лоцируются. Согласно протоколу системы TI-RADS рекомендовано выполнение ТАПБ.

Выполнено ТАПБ под контролем УЗИ. Цитологическое исследование материала (№ 1664-2/22, 1665-4/22). Заключение: перешеек – зоб с признаками регрессивных изменений (Bethesda II). Левая доля: зоб с признаками регрессивных изменений (кистообразование, дистрофия тироцитов в отдельных группах), небольшое количество фрагментов фиброзной ткани (Bethesda II).

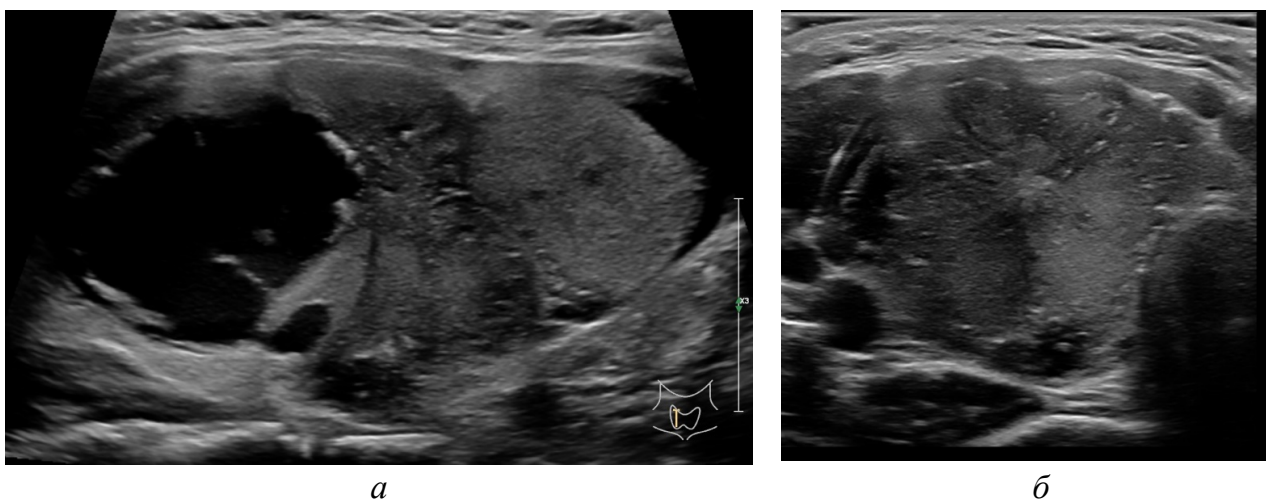
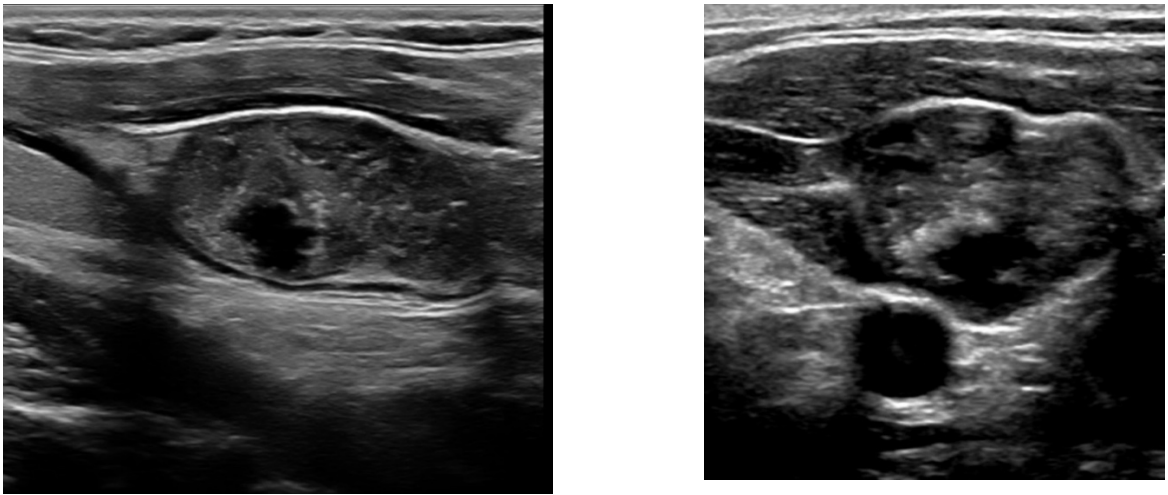


Рисунок 38 – УЗИ щитовидной железы пациентки П. (В-режим). Продольный (а) и поперечный (б) сканы левой доли (размеры  $46 \times 55 \times 93$  мм): множественные кистозные полости и кальцификаты (TI-RADS4)



а

б

Рисунок 39 – УЗИ щитовидной железы пациентки П. (В-режим).  
 Продольный (а) и поперечный (б) сканы правой доли:  
 множественные кистозные полости и кальцификаты (TI-RADS4)

Операция (тиреоидэктомия, 4 апреля 2023 года). Кожный разрез над яремной вырезкой. Короткие мышцы шеи справа разведены, слева рассечены. Ревизия: левая доля щитовидной железы 40×45×80 мм, уплотнена, во всех отделах доли узлы каменной плотности от 20 до 40 мм. Правая доля 30×35×65 мм, уплотнена, узлы во всех отделах. На границе с перешейком узел до 40 мм. Перешеек рассечен. Правая доля выделена с визуализацией возвратного нерва и околощитовидных желез, доля удалена полностью вместе с перешейком. На разрезе узлы с коллоидом грязно-коричневого цвета с кристаллами холестерина и кальцификацией. Узел в перешейке плотный, с кальцификацией по периферии и в центре. Затем произведено прошивание левой доли щитовидной железы, при этом выделилось значительное количество жидкого коллоида. Левая доля выделена с визуализацией околощитовидных желез и удалена полностью. На разрезе – доля в виде конгломерата коллоидных узлов до 60 мм, в нижнем полюсе кальцификат до 20 мм (Рисунок 40). При ревизии паратрахеальной клетчатки обнаружены 2 лимфатических узла до 5 мм, мягких, без признаков метастазирования. Дренаж зоны операции. Послойный шов раны.

Патоморфологическое заключение (№ 12506-21/23): 1. Левая доля – узловой коллоидно-паренхиматозный зоб с гиалинозом и кальцинозом стромы. 2. Правая доля – узловой коллоидно-паренхиматозный зоб с очагами гиалиноза, кальциноза и холестероза стромы (Рисунок 41).

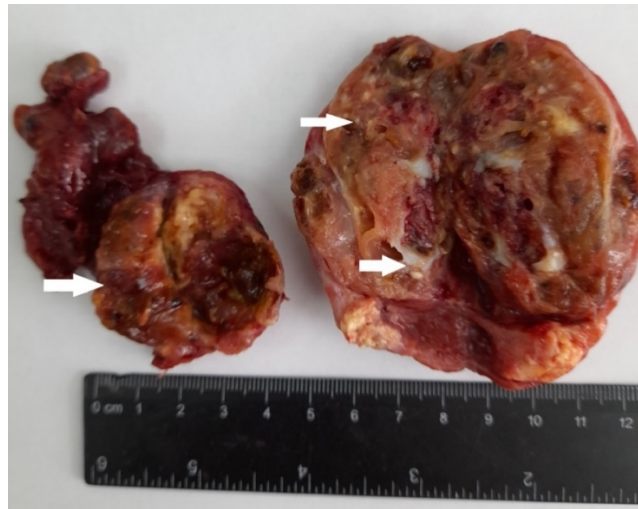
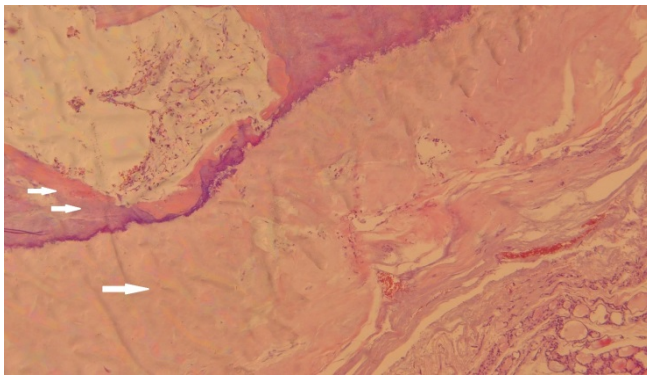
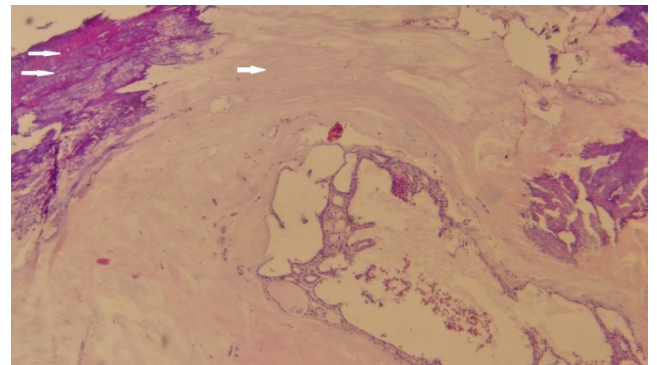


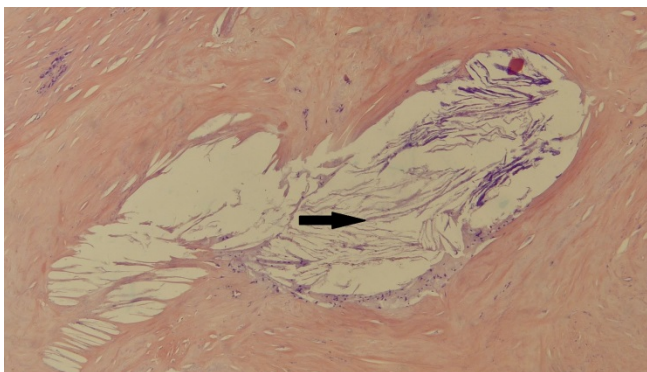
Рисунок 40 – Операционный макропрепарат пациентки П.: удаленная щитовидная железа; правая доля и перешеек щитовидной железы (стрелка) с узлом 43 мм (TI-RADS4) и левая доля щитовидной железы (2 стрелки) с конгломератом узлов до 53мм (TI-RADS4), в нижнем полюсе кальцинированный узел до 20 мм



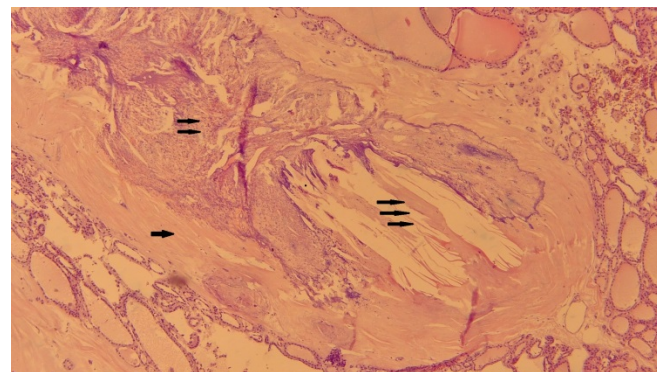
а



б



в



г

Рисунок 41 – Микрофотографии операционного макропрепарата пациентки П.: а – признаки гиалиноза (стрелка) и кальцификации (2 стрелки) в узле ЩЖ (Ув. 10×40); б – признаки гиалиноза (стрелка) и кальцификации (2 стрелки) в узле ЩЖ (Ув. 10×20); в – отложения кристаллов холестерина (стрелка) в ткани узла; г – грубый гиалиноз (стрелка) и выраженная кальцификация (2 стрелки) и холестерозом (3 стрелки) в узле щитовидной железы

Таким образом, учет ультразвуковых признаков позволил более правильно оценить характер патоморфологических изменений в узлах правой (TI-RADS4) и левой (TI-RADS4) долей ЩЖ, что подтвердилось затем при патоморфологическом исследовании.

#### **4.2. Оценка значимости признака «кальцификация» при использовании системы TI-RADS**

Поскольку наряду с системой TI-RADS в исследовании параллельно проводилась оценка шкалы McGill Thyroid Nodule Score+, статистический анализ фактически был синхронной оценкой признаков, используемых в обеих системах. При выполнении начального этапа исследования было установлено, что УЗИ-признаки имеют различное диагностическое значение, зависящее от ряда факторов, в первую очередь от морфологического строения узла ЩЖ.

Для оценки диагностической волатильности УЗИ-признаков системы TI-RADS в выявлении очаговой патологии ЩЖ применяли корреляционный анализ (изучаемые показатели были непараметрическими, поэтому применяли коэффициент ранговой корреляции –  $\tau$ Кендалла). Это показатель, который используют для измерения порядковой связи между измеряемыми величинами. Значительный разброс значений  $\tau$ Кендалла указывает на субъективность изучаемого признака, малый разброс – на его высокую объективность.

При оценке показателя  $\tau$ Кендалла наряду с цифровыми показателями учитывали направленность (положительные и отрицательные значения  $\tau$ Кендалла). При положительных значениях  $\tau$ Кендалла сравнения считались конкордантными, при отрицательных – дискордантными. Оценка силы и направления корреляционной связи проводили согласно критериям статистики (Таблица 9).

Среди установленных корреляций имелись значимые и незначимые корреляции, имеющие различную направленность (Таблицы 10–12). Было установлено, что количество значимых корреляций, их направленность и сила

связей значительно варьируются в зависимости от морфологического строения узла ЩЖ. Исходя из задач исследования были выделены признак «кальцификация» и его градации «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты». Расчет матриц корреляций показал, что при узловом зобе, аденомах ЩЖ и раке ЩЖ приоритетами при оценках являются различные УЗИ-признаки (без акцентирования), а чаще всего комбинации признаков.

Таблица 9 – Количественные критерии оценки силы и направления корреляционной связи

Сила связи	Значения коэффициента корреляции	
	прямая (+)	обратная (–)
Отсутствует	0,0	0,0
Слабая	от 0,01 до 0,29	от – 0,01 до –0,29
Средняя	от 0,30 до 0,69	от –0,30 до –0,69
Сильная	от 0,70 до 0,99	от –0,70 до –0,99
Полная (функциональная)	1,0	–1,0

Таблица 10 – Матрица корреляций УЗИ-признаков при узловом зобе на основании расчета коэффициента  $\tau$  Кендалла

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Зоб) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
	Эхогенность & Tirads	91	0,214803	3,01556	0,002565
Повышенная васкуляризация & Tirads	91	0,170209	2,38952	0,016871	----
Форма «высота > ширины» & Tirads	91				----
Микрокальцификаты & Tirads	91	–0,040442	–0,45655	0,647994	----
Макрокальцификаты & Tirads	91	0,1292233	2,29483	0,039537	----
Кальцификация & Tirads	91	0,131383	1,84445	0,065118	----
Лимфаденопатия & Tirads	91	0,243766	1,42216	0,076213	----
Размер & Tirads	91	–0,052414	–0,73583	0,461836	----

Таблица 11 – Матрица корреляций УЗИ-признаков при аденомах ЩЖ на основании расчета коэффициента  $\tau$  Кендалла

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Аденома) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Эхогенность & Tirads	60	-0,515035	-5,81420	0,003456	----
Повышенная васкуляризация & Tirads	60	-0,019383	-0,21881	0,826797	----
Форма «высота > ширины» & Tirads	60				----
Микрокальцификаты & Tirads	60	0,188126	2,64104	0,082652	----
Макрокальцификаты & Tirads	60	0,061606	0,69546	0,486764	----
Кальцификация & Tirads	60	0,180360	2,03607	0,051743	----
Лимфаденопатия & Tirads	60	0,217720	2,84451	0,054537	----
Размер & Tirads	60	-0,053520	-0,60419	0,545719	----

Таблица 12 – Матрица корреляций УЗИ-признаков при раке ЩЖ на основании расчета коэффициента  $\tau$  Кендалла

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Рак) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Эхогенность & Tirads	60	0,080466	0,90838	0,363679	----
Повышенная васкуляризация & Tirads	60	0,003666	0,04139	0,966985	----
Форма «высота > ширины» & Tirads	60	0,510878	2,70325	0,008522	----
Микрокальцификаты & Tirads	60	0,3273473	2,78722	0,020208	----
Макрокальцификаты & Tirads	60	0,003317	0,03744	0,970132	----
Кальцификация & Tirads	60	-0,039152	-0,44198	0,065852	----
Лимфаденопатия & Tirads	60	0,243766	3,42216	0,006217	----
Размер & Tirads	60	-0,172343	-1,94557	0,051706	----

По данным разброса корреляций коэффициента  $\tau$  Кендалла по каждому из учитываемых признаков были получены данные о значимости УЗИ-признака в каждой морфологической группе. Было установлено, что признак «форма» («высота > ширины») имеет значение только в группе пациентов с раком ЩЖ



(средняя корреляция), а  $p\text{-value} = 0,008522$  (признак имеет патогномическое значение). Вместе с тем этот признак был выявлен лишь у 39 пациентов с раком ЩЖ (65,0%). Признак «гипохогенность» более значим при доброкачественной патологии: при коллоидном зобе преобладали изоэхогенные и анэхогенные узлы ( $p\text{-value} = 0,002565$ ), гипоэхогенные узлы преобладали в группе аденом ЩЖ (средняя корреляция), ( $p\text{-value} = 0,003456$ ). К числу «неожиданно выявленных ключевых» УЗИ-признаков, которыми оперирует система, надо отнести «макрокальцификаты» с креном на доброкачественность узла ЩЖ ( $p = 0,039537$ ). При оценке признака «микрокальцификаты» ( $p\text{-value} = 0,020209$ ) установлено, что по своей значимости в предсказании онкологических изменений он уступает лишь параметру изменения формы («высота > ширины»). Вместе с тем корреляция между признаками в основном слабая, что лишний раз указывает на отсутствие «шаблонов паттернов» и на опасность субъективной изолированной оценки этих параметров, как «ключевых».

Количественные параметры, отражающие размеры узловых образований ЩЖ, традиционно расцениваемые как объективные показатели пролиферативных процессов в ЩЖ, оказались спорными: коллоидный зоб ( $p\text{-value} = 0,461836$ ), аденома ЩЖ ( $p\text{-value} = 0,545719$ ), рак ЩЖ ( $p\text{-value} = 0,051706$ ). Хотя в трактовке размеров узлов ЩЖ имеются значительные различия, эти показатели не являются достоверно значимыми для предположений о морфологии узлов ЩЖ и имеют сомнительные основания при определении показаний для ТАПБ.

Таким образом, все УЗИ-критерии, используемые при описании узлов ЩЖ системой TI-RADS, являются ведущими и детализирующими признаками. Однако вне зависимости от градаций все УЗИ-признаки имеют определенную долю субъективизма. Наиболее достоверными критериями можно считать описание эхоструктуры узла, наличие кальцификатов и контуры узла ЩЖ. Следовательно, ими нельзя пренебрегать при проведении ТАПБ, руководствуясь размерами узла.

При оценке показателя «кальцификация» в структуре системы TI-RADS использовали регрессионный анализ (проведение многомерной регрессии) для описания зависимости между УЗИ-признаками. По итогам исследования

при узловом зобе единый параметр «кальцификация» (макрокальцификаты) + «микрокальцификаты») был в группе оцениваемых, но недостаточно значимых показателей (Таблица 13). Похожие, но более высокие показатели были при аденомах ЩЖ (Таблица 14). При раке ЩЖ объединенный показатель «кальцификация» оказался незначимым. То есть по данным многомерной регрессии обобщающий показатель «кальцификация» не является достоверным критерием морфологической доброкачественности узла ЩЖ.

Таблица 13 – Итоговая таблица показателей регрессии зависимых переменных при коллоидном зобе (TI-RADS)

Признаки TI-RADS (Зоб)	R= ,42848792 R <sup>2</sup> = ,18360189 Adjusted R <sup>2</sup> = ,14562989 F(4,86)=4,8352 p<,00145 Std.Error of estimate: ,87206					
	b*	Std.Err. of b*	B	Std.Err. of b	t(86)	p-value
Точка пересечения			-327,401	95,88989	-3,41435	0,000977
Кальцификация	0,230005	0,100937	2,07	0,90843	2,2787	0,025162
Эхогенность	0,226299	0,098298	0,434	0,18862	2,30216	0,023742
Лимфаденопатия	0,179122	0,100858	0,431	0,24279	1,77598	0,039273
Повышенная васкуляризация	0,171563	0,098393	0,331	0,18976	1,74366	0,044792

Таблица 14 – Итоговая таблица показателей регрессии зависимых переменных при аденомах ЩЖ (TI-RADS)

Признаки TI-RADS (Аденома)	R= ,81208810 R <sup>2</sup> = ,65948708 Adjusted R <sup>2</sup> = ,60607329 F(8,51)=12,347 p<,00000 Std.Error of estimate: ,61111					
	b*	Std.Err. of b*	B	Std.Err. of b	t(51)	p-value
Точка пересечения			-177,178	52,57288	-3,37013	0,001438
Эхогенность	0,227362	0,093981	0,452	0,18663	2,41923	0,019159
Лимфаденопатия	0,14874	0,097754	0,309	0,2029	1,52157	0,034293
Консистенция	0,118914	0,114736	0,358	0,34508	1,03642	0,004897
Кальцификация	0,07114	0,086186	0,137	0,16652	0,82542	0,012977

Для подтверждения ранее полученных результатов и определения диагностического значения признака «кальцификация» на основе связи с другими

признаками системы TI-RADS использовали логистическую регрессию. Показатели, отражающие дифференциально диагностические возможности признака, оценивали с помощью ROC-анализа с определением площади под кривой, выражающей параметры верных и ложных обнаружений. Первично было выполнено попарное сравнение параметров у пациентов с узловым коллоидным зобом и аденомами ЩЖ. При оценке полной подгонки модели значение  $\chi^2$  указывало минимальную степень отклонения тестовой статистики от нуль-гипотезы ( $p < 0,0001$ ). Сравнительная оценка (тест Wald) эффективности системы TI-RADS и объединенного признака «кальцификация» у пациентов с узловым зобом и аденомами ЩЖ показала, что изолированный признак уступает (Таблица 15) единой системе TI-RADS.

Таблица 15 – Сравнительная оценка (тест WALT) в паре «коллоидный зоб – аденома ЩЖ» диагностического веса системы TI-RADS и признака «кальцификация»

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	<i>p</i>
TI-RADS	1,11546	0,20729	28,9571	<0,0001
Кальцификация	-0,33851	0,38945	0,7555	0,3847
Constant	30,07322	39,37450	0,5834	0,4450

Расчет отношения шансов говорит о лучших диагностических показателях системы TI-RADS (odds ratios = 3,0510), чем «кальцификация» (odds ratios = 0,7128), при этом изолированный признак имеет обратную связь с морфологией узла ЩЖ, то есть не является критериальным. Доверительный интервал TI-RADS (95% ДИ) указывает на статистически значимую связь, а вот у признака «кальцификация» (95% ДИ) говорит об отсутствии статистически значимых различий в паре «коллоидный зоб – аденома».

На основании ROC-анализа (AUC) было установлено, что признак «кальцификация» («микрокальцификаты» + «макрокальцификаты») можно считать тестом хорошего качества (AUC = 0,785±0,0387, 95% ДИ = 0,711–0,847). Но, несмотря на большое число истинных ответов в паре «коллоидный

зоб – аденома ЩЖ», при оценке признака «кальцификация» специалистами УЗИ было сделано значительное число ложных заключений.

При оценке диагностической значимости признака «кальцификация» в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» при подгонке модели параметры существенно отличались от других групп: высокими были значения  $\chi^2 = 137,266$  ( $p < 0,0001$ ), коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  превосходили показатели в других группах сравнения. ROC-анализ показал, что УЗИ-признак «кальцификация» в узлах ЩЖ (в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ») имеет важное диагностическое значение при дифференциации заболеваний. Конкретное подтверждение этому было получено при дальнейшем статистическом анализе фактического материала. По результатам ROC-анализа признак «кальцификация» является тестом отличного качества ( $AUC = 0,956 \pm 0,0149$ ; 95% ДИ = 0,909–0,982), поэтому при выявлении «кальцификатов» выполнение ТАПБ абсолютно необходимо для исключения рака ЩЖ. Это согласуется с концепцией большинства систем стратификации (TIRADS, EU-TIRADS, ARC-TIRADS и др.), считающих этот признак одним из значимых критериев грубых морфологических изменений.

При изучении значимости признака «кальцификация» в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» было выявлено, что показатели полной подгонки модели оказались средними ( $\chi^2 = 61,471$ ,  $p < 0,0001$ ), а коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  указывали на среднюю степень правдоподобия. Логистическая регрессия выявила, что признак «кальцификация» в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» (Таблица 16) малоинформативен (коэффициент Wald = 0,5346) и недостоверен ( $p = 0,4647$ ).

Таблица 16 – Сравнительная оценка (тест WALD) в паре «аденома – рак ЩЖ» диагностического веса системы TI-RADS и признака «кальцификаты»

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	$p$
TI-RADS	1,52857	0,28777	28,2151	<0,0001
Кальцификаты	0,36240	0,49563	0,5346	0,4647
Constant	-44,17108	50,23051	0,7733	0,3792

При расчете отношения шансов было установлено, что в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» признак «кальцификация» имеет прямую связь с морфологией узловых образований ЩЖ (odds ratios = 1,4368), но статистическая значимость связи между признаком и диагнозом отсутствует (нижнее значение 95% ДИ = 0,5439, а верхнее – 3,7956).

Расчет AUC показал, что при дифференциальной диагностике аденом ЩЖ и рака ЩЖ признак «кальцификация» является тестом хорошего качества (AUC = 0,860±0,0334, 95% ДИ = 0,785–0,917). На основании этого можно сказать, что аналогично итогам корреляционного анализа выявление любых признаков кальцификации в узлах ЩЖ должно настораживать в отношении наличия опухоли ЩЖ. Поэтому правомерно отнесение узлов ЩЖ с кальцификатами к категории TI-RADS4, хотя данный признак нельзя считать достоверным маркером характера патологии. Исходя из полученных результатов представляет интерес оценка градаций УЗИ-признака «кальцификация» («макрокальцификаты» и «микрокальцификаты») при очаговых образованиях ЩЖ различного морфологического строения.

#### **4.3. Оценка значимости признака «микрокальцификаты» при использовании системы TI-RADS**

УЗИ-признак «микрокальцификаты» (microcalcifications) E.K. Kim et al. (2002) и Z. Gao et al. (2019) описывают как крошечные, точечные (менее 2 мм) гиперэхогенные очаги с акустическими тенями или без них [104, 125]. При оценке диагностического потенциала признака «микрокальцификаты» в данном исследовании использовались различные методы медицинской статистики. По данным корреляционного анализа (Таблицы 10–12) сила связи признака имела различную направленность и вариативные цифровые значения в изучаемых группах узловых образований ЩЖ. При коллоидном узловом зобе была установлена слабая обратная корреляция ( $\tau$ Кендалла = -0,040442, p-value = 0,647994), при аденоме ЩЖ – слабая прямая корреляционная связь ( $\tau$ Кендалла = 0,188126, p-value = 0,082652).

При раке ЩЖ признак имел прямую корреляционную связь средней силы ( $\tau$ Кендалла = 0,3273473,  $p$ -value = 0,020208) с морфологической картиной в узле ЩЖ, уступая лишь признакам «высота > ширины» и патологическая лимфаденопатия.

Опосредованная связь УЗИ-признака «микрокальцификаты» с морфологическим строением узловых образований ЩЖ была установлена с применением логистической регрессии. При сравнении пары «узловой коллоидный зуб – аденома» распределение  $\chi^2$  составило 38,066 ( $p < 0,0001$ ). Коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  указывали на слабую степень правдоподобия, коэффициент Wald был близок к нулю (0,01974), то есть данный признак в паре «коллоидный зуб – аденома» является неинформативным и недостоверным ( $p = 0,8883$ ). Расчет отношения шансов показал, что изучаемый признак «микрокальцификаты» имеет обратную связь с морфологическим диагнозом в паре «коллоидный зуб–аденома» (odds ratios = 0,8439). Расчеты говорят об отсутствии статистической значимости связи между признаком и диагнозом (нижняя граница 95% ДИ = 0,0790 < 1, а верхняя – 9,0133 > 1).

Выполненный ROC-анализ показал, что признак «микрокальцификаты» при дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ является тестом среднего качества (AUC = 0,712±0,0395, 95% ДИ = 0,677–0,836) и с большими допусками может быть применен в дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ.

Наибольший интерес представляло изучение диагностической значимости признака «микрокальцификаты» при раке ЩЖ, так как уже при корреляционном анализе была установлена прямая корреляционная связь средней силы между признаком и наличием опухоли. Так же как и в других группах, проведению логистической регрессии предшествовал этап подготовки (Overall Model Fit). Исходные параметры в группе сравнения «коллоидный зуб – рак ЩЖ» были следующими: распределение  $\chi^2 = 144,118$  ( $p < 0,0001$ ); Cox&Snell  $R^2 = 0,6150$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0,8320$ . Оценка первичных сравнительных результатов признака «микрокальцификаты» показала, что коэффициент Wald высок (Таблица 17). При расчете отношения шансов в паре «коллоидный зуб – рак ЩЖ» было установлено,

что признак «микрокальцификаты» как переменная-предиктор имеет прямую связь с вероятностью наличия рака ( $\text{odds ratios}_{\text{«микрокальцификаты»}} = 13,3587$ ) со статистически значимой выявленной связью, не уступающей системе УЗИ-признаков всей системы TI-RADS ( $\text{odds ratios}_{\text{TI-RADS}} = 13,4835$ ).

Таблица 17 – Сравнительная оценка (тест WALD) в паре «коллоидный зоб – рак» диагностического веса системы TI-RADS и признака «микрокальцификаты»

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	<i>p</i>
TI-RADS	2,60147	0,66839	15,1489	0,0001
Микрокальцификаты	2,59217	1,15894	5,0027	0,0253
Constant	-273,47367	116,99846	5,4635	0,0194

Диагностическое значение признака «микрокальцификаты» в дифференциации доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ также оценивали с помощью ROC-анализа (Рисунок 42). Модель была создана на основании данных о 151 пациенте с коллоидным зобом и раком ЩЖ. При построении ROC-кривой с вычислением площадь под ней (AUC) также определяли индекс Юдена (J), чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительное (+LR) и отрицательное (-LR) отношения правдоподобия, положительное (+PV) и отрицательное (-PV) предсказательные значения (Таблица 18).

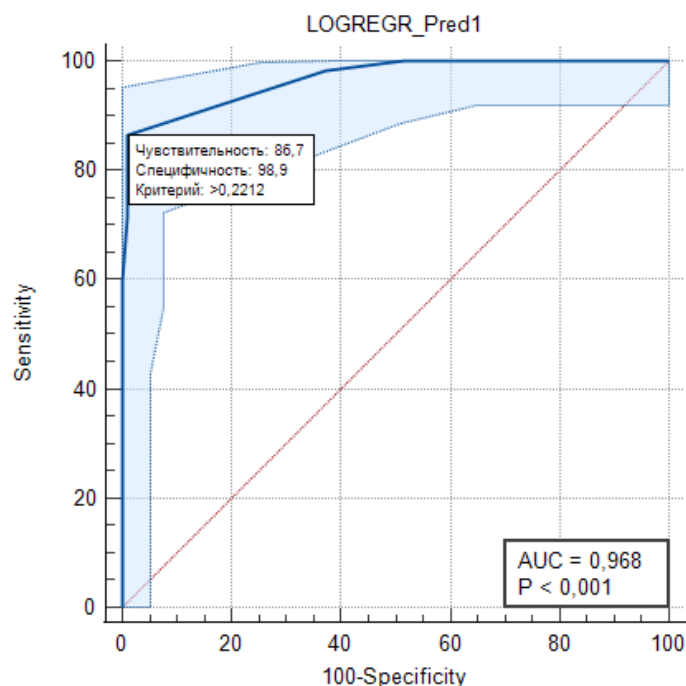


Рисунок 42 – ROC-кривая оценки признака «микрокальцификаты» в группах пациентов «коллоидный зоб – рак щитовидной железы»

Таблица 18 – Показатели ROC-кривой признака «микрокальцификаты» в группах пациентов «коллоидный зоб – рак щитовидной железы»

Показатели	Значение	95%-ный доверительный интервал
AUC	0,968± 0,0117	0,926 – 0,990
J	0,8557	0,6773 – 0,9661
Se	86,67	75,4 – 94,1
Sp	98,90	94,0 – 100,0
+LR	78,87	11,20 – 555,29
-LR	0,13	0,071 – 0,26
+PV	98,1	88,1 – 99,7
-PV	91,8	85,5 – 95,5

ROC-анализ установил, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» при подозрении на рак ЩЖ относится к числу предикторов с очень высокими прогностическими показателями. Ориентируясь на шкалу AUC, можно утверждать, что при дифференциальной диагностике коллоидного зоба и рака ЩЖ УЗИ-признак «микрокальцификаты» имеет отличное качество (AUC = 0,968±0,0117; 95% ДИ = 0,926 to 0,990) с высоким показателем специфичности (98,90%) и немного более низким – чувствительности (86,67%).



При дифференциальной диагностике опухолевых заболеваний (аденомы ЩЖ и рака ЩЖ) признак «микрокальцификаты» оказался менее эффективным, чем в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ». Исходные показатели полной подгонки модели были высокими: распределение  $\chi^2 = 72,440$  ( $p < 0,0001$ ) и коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  указывали на высокую степень правдоподобия. По данным логистической регрессии признака «микрокальцификаты» (пара «аденома – рак») коэффициент Wald составил 9,1293 (признак информативен с высокой достоверностью ( $p = 0,0025$ )). Исходя из этого, можно было предположить, что признак окажется значимым, как и в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ». Расчет отношения шансов также показал, что изучаемый признак имеет хорошую прямую связь с характером патологии (odds ratios «микрокальцификаты» = 8,7175) с достоверной статистической значимостью связи между оцениваемым параметром и диагнозом при уровне значимости  $p > 0,05$  (нижняя и верхняя границы 95% ДИ = 2,1398 to 35,5153 были более 1).

ROC-анализа (Рисунок 43) также показал, что признак «микрокальцификаты» при дифференциальной диагностике аденом и рака ЩЖ является критерием высокого качества (AUC = 0,894±0,0299, 95% ДИ = 0,825–0,943).

С учетом высоких первичных показателей, так же как и в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ», определяли J, Se, Sp, +LR и –LR, +PV и –PV с указанием их 95% ДИ (Таблица 19). Как следует из анализа полученных данных, статистические показатели признака наличия микрокальцификатов в паре «аденома – рак ЩЖ» незначительно уступают показателям в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ». Дифференциально-диагностический потенциал признака в паре «аденома – рак ЩЖ» можно считать средним из-за показателя «чувствительность» (78,33%). При этом необходимо отметить высокий показатель специфичности (95,00%).

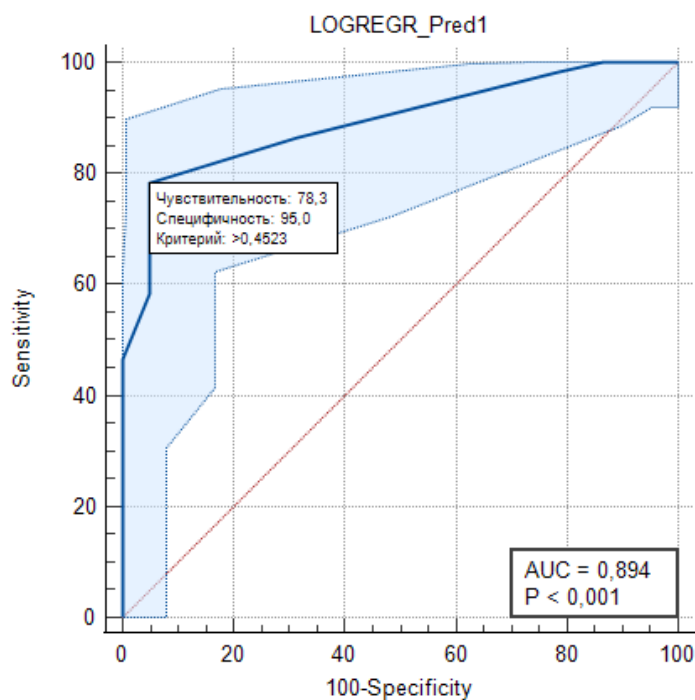


Рисунок 43 – ROC-кривая оценки признака «микрокальцификаты» в группах пациентов «аденома – рак щитовидной железы»

Таблица 19 – Показатели ROC-кривой признака «микрокальцификаты» в группах пациентов «аденома – рак щитовидной железы»

Показатели	Значение	95%-ный доверительный интервал
AUC	0,894± 0,0299	0,825 – 0,943
J	0,7333	0,6773 – 0,8166
Se	78,33	65,8 – 87,9
Sp	95,00	86,1 – 99,0
+LR	15,67	5,16 – 4758
-LR	0,23	0,14 – 0,37
+PV	94,0	83,8 – 97,9
-PV	81,4	73,0 – 87,7

#### 4.4. Оценка значимости признака «макрокальцификаты» при использовании системы TI-RADS

С учетом получения разнонаправленных оценок диагностического значения признаков «кальцификация» и «микрокальцификаты» при доброкачественной патологии и раке ЩЖ возник интерес изучить признак «макрокальцификаты», который значительно чаще выявляется в узлах ЩЖ различного размера

и морфологического строения. Термином «макрокальцификаты» обозначают гиперэхогенные очаги различной структуры, формы и размера ( $> 2$  мм), которые в отличие от «микрокальцификатов» имеют заднее акустическое затемнение.

При оценке оцениваемого УЗИ-признака использовались те же методы медицинской статистики, что и при оценке признаков «кальцификация» и «микрокальцификаты». Корреляционный анализ показал (Таблицы 10–12), что во всех изучаемых группах пациентов имелась прямая корреляционная связь признака, но с различными цифровыми значениями. При коллоидном узловом зобе ее цифровые значения были максимальными по сравнению с аналогичными значениями во всех других группах пациентов ( $\tau$ Кендалла = 0,1292233,  $p$ -value = 0,039537) (слабая связь). При аденоме ЩЖ связь была значительно меньше ( $\tau$ Кендалла = 0,061606,  $p$ -value = 0,486764), приближаясь к отсутствию зависимости между выявлением признака и характером морфологических изменений. При раке ЩЖ корреляционная связь практически отсутствовала ( $\tau$ Кендалла = 0,003317,  $p$ -value = 0,970132), хотя в исследовании «средние и крупные кальцификаты» были выявлены у 21,67% пациентов с раком ЩЖ.

Связь частоты признака «макрокальцификаты» в узловых образованиях ЩЖ с их морфологическим строением изучалась с помощью логистической регрессии. Изначально оценивалась доброкачественная патология (пара «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ»). На начальном этапе все показатели Overall Model Fit (распределение Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), коэффициент Cox&Snell  $R^2$  и коэффициент Nagelkerke  $R^2$ ) были близки к параметрам признака «микрокальцификаты» в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» и указывали на невысокую степень правдоподобия. Анализ итогов логистической регрессии при коллоидном зобе показал, что коэффициент Wald был 0,6762, то есть признак является неинформативным и недостоверным ( $p = 0,4109$ ). Расчет отношения шансов установил, что признак имеет обратную связь с морфологией (odds ratios «макрокальцификаты» = 0,7283). Расчеты подтвердили отсутствие достоверной статистической значимости связи между признаком и морфологическим диагнозом при уровне значимости  $p > 0,05$  (нижняя граница 95% ДИ = 0,3421  $< 1$ , а верхняя = 1,5505  $> 1$ ).

ROC-анализ показал, что при дифференциальной диагностике коллоидного зоба и аденом ЩЖ УЗИ-признак «макрокальцификаты» является тестом среднего качества ( $AUC = 0,783 \pm 0,0389$ , 95% ДИ = 0,709–0,846), по своему диагностическому ресурсу он незначительно превосходит параметры признака «микрокальцификаты» в паре «коллоидный зоб – аденома ЩЖ».

При оценке дифференциально-диагностических возможностей признака «макрокальцификаты» при диагностике коллоидного зоба и рака ЩЖ было установлено, что показатели подгонки модели были высокими и уступали только показателям «микрокальцификаты» в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ»: распределение  $\chi^2 = 140,562$  (уровень значимости  $p < 0,0001$ ); коэффициент Cox&Snell  $R^2 (= 0,6058)$  и коэффициент Nagelkerke  $R^2 (= 0,8196)$ . Коэффициент Wald был 3,0479 ( $p = 0,0808$ ), что указывало на то, что признак недостаточно достоверен, хотя и информативен. В то же время расчет отношения шансов показал, что признак имеет обратную связь с диагнозом рак ЩЖ (odds ratios «макрокальцификаты» = 0,3007). Расчеты говорили об отсутствии статистической значимости связи между признаком и диагнозом при уровне значимости  $p > 0,05$  (так как нижняя граница 95% ДИ –  $0,0780 < 1$ , а верхняя –  $1,1588 > 1$ ).

При установлении связи УЗИ-признака «макрокальцификаты» в узловых образованиях ЩЖ с помощью ROC-анализа было выявлено, что признак имеет важное дифференциально диагностическое значение при доброкачественных узлах и раке ЩЖ. Причем «макрокальцификаты» чаще являются признаком доброкачественных изменений дегенеративно-дистрофического, инволюционного характера. По данным ROC-анализа УЗИ-признак «макрокальцификаты» в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» является тестом отличного качества ( $AUC = 0,968 \pm 0,0125$ , 95% ДИ = 0,926–0,990), поэтому при выявлении его в первую очередь следует предполагать наличие доброкачественных изменений. Но макрокальцификаты могут быть и при раке ЩЖ, что заставляет усомниться в рекомендациях считать узловые образования ЩЖ с макрокальцификатами, относящимися к группам TI-RADS3 (Рисунок 44).

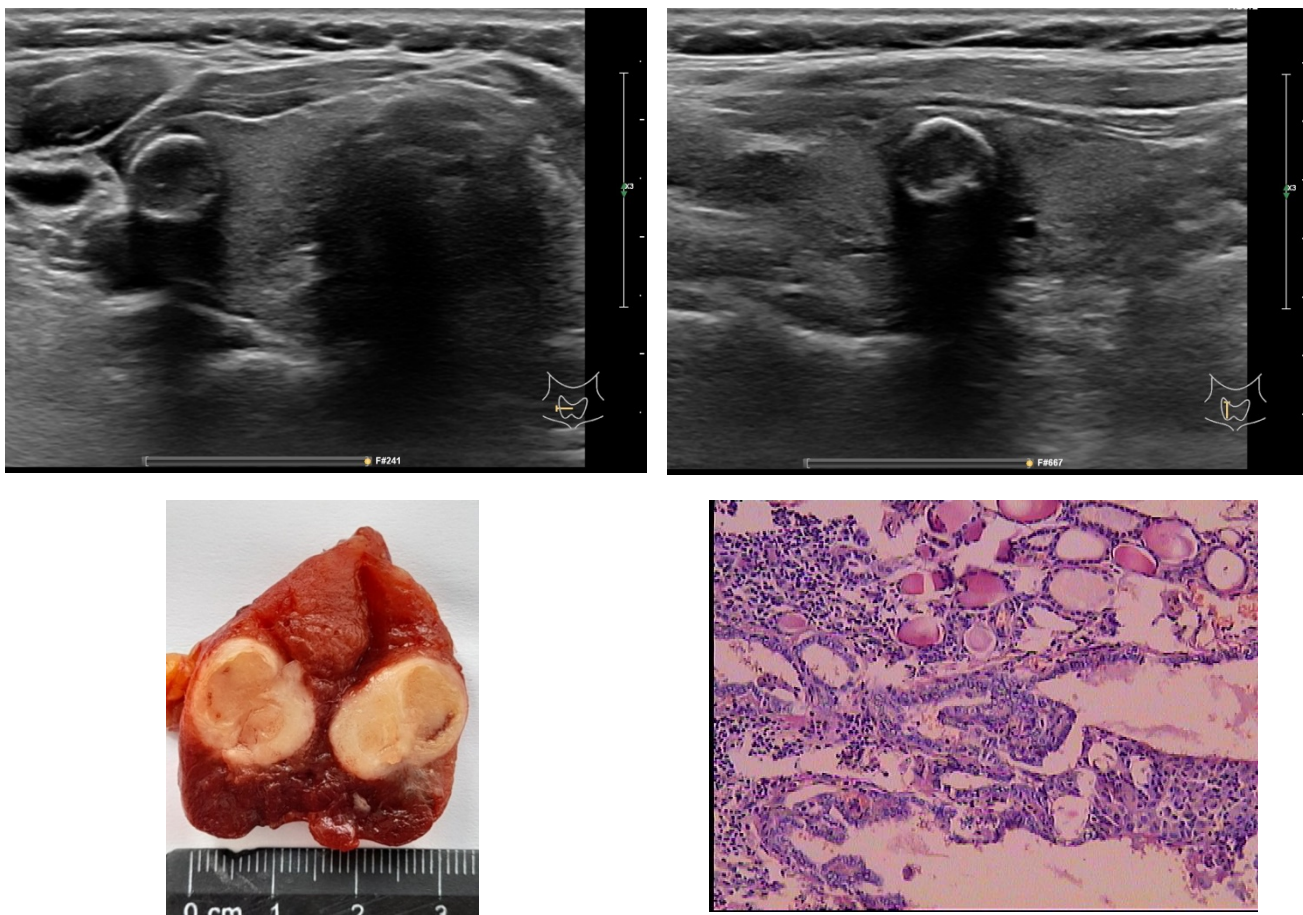


Рисунок 44 – Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS3) размерами 10×12×12 мм, результат ТАПБ – папиллярный рак ЩЖ (Bethesda5), патоморфологическое исследование – инкапсулированный папиллярный рак ЩЖ с выраженным фиброзом и кальцинозом

Анализ признака «макрокальцификаты» при дифференциальной диагностике аденомы ЩЖ и рак ЩЖ показал неоднозначные данные. Коэффициент Wald был 4,4688 ( $p = 0,0345$ ), то есть данный признак является информативным, но недостоверным. Расчет отношения шансов показал, что признак имеет обратную связь с диагнозом (odds ratios «макрокальцификаты» = 0,3153). Расчеты показали, что признак статистически значим (так как нижняя граница 95% ДИ = 0,1081 < 1, а верхняя = 0,9194 < 1), но с отрицательной оценкой.

Анализ показал, что признак «макрокальцификаты» в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» является статистически значимым. Исходя из полученных данных ROC-анализа (Таблица 20, Рисунок 45), можно сказать, что УЗИ-признак «макрокальцификаты» при диагностике опухолей ЩЖ является тестом хорошего

качества ( $AUC = 0,876 \pm 0,0299$ ), но со слабыми дифференциально диагностическими возможностями (чувствительность = 67,33%, специфичность = 83,33%).

Таблица 20 – Показатели ROC-кривой признака «макрокальцификаты» в группах пациентов «аденома – рак щитовидной железы»

Показатели	Значение	95% -ный доверительный интервал
AUC	$0,876 \pm 0,0315$	0,804 – 0,929
J	0,6167	0,5775 – 0,7034
Se	78,33	65,8 – 87,9
Sp	83,33	71,5 – 91,7
+LR	4,70	2,63 – 8,40
-LR	0,26	0,16 – 0,43
+PV	82,5	72,4 – 89,4
-PV	79,4	70,1 – 86,3

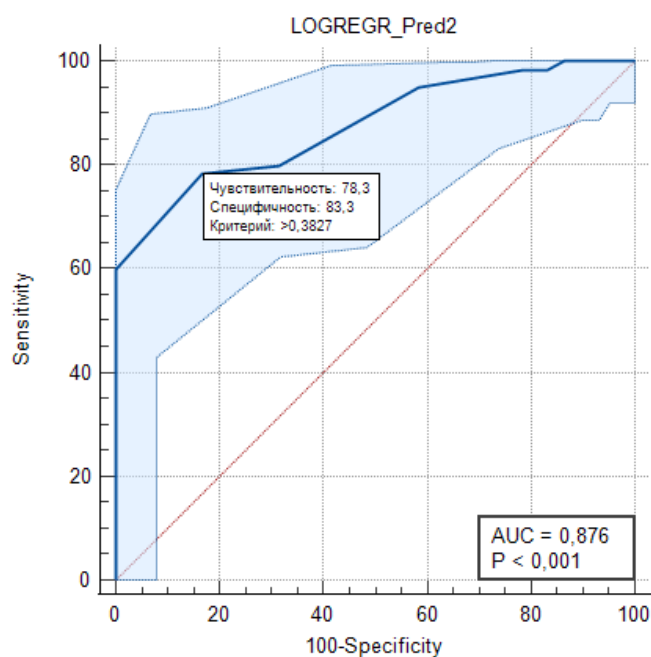


Рисунок 45 – ROC-кривая оценки признака «макрокальцификаты» в группах пациентов «аденома – рак щитовидной железы»

Таким образом, несмотря на частое выявление этого признака при опухолях ЩЖ, нельзя уверенно говорить о вероятной морфологической природе очагового образования ЩЖ. В ходе исследования выявлено, что макрокальцификаты чаще выявлялись в аденомах ЩЖ, чем при раке ЩЖ. Это косвенно свидетельствует о том, что именно длительные дегенеративные и дистрофические процессы

в доброкачественных узлах ЩЖ являются причиной формирования грубых кальцификатов. В то же время отдельные формы рака ЩЖ (инкапсулированные микрокарциномы) изначально формируют кальцинированные структуры [46, 47, 51]).

На основании оценки УЗИ-признака «кальцификация» и его градаций «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» с помощью логистической регрессии было установлено (Рисунок 46), что в дифференциальной диагностике очаговых образований ЩЖ наиболее высокие показатели имеет признак «микрокальцификаты». Наибольший диагностический вес признак имеет в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» («микрокальцификаты»: чувствительность – 86,67%, специфичность – 98,90%), минимальный – при дифференциальной диагностике коллоидного зоба и аденом ЩЖ («микрокальцификаты»: чувствительность – 54,16%, специфичность – 72,34%).

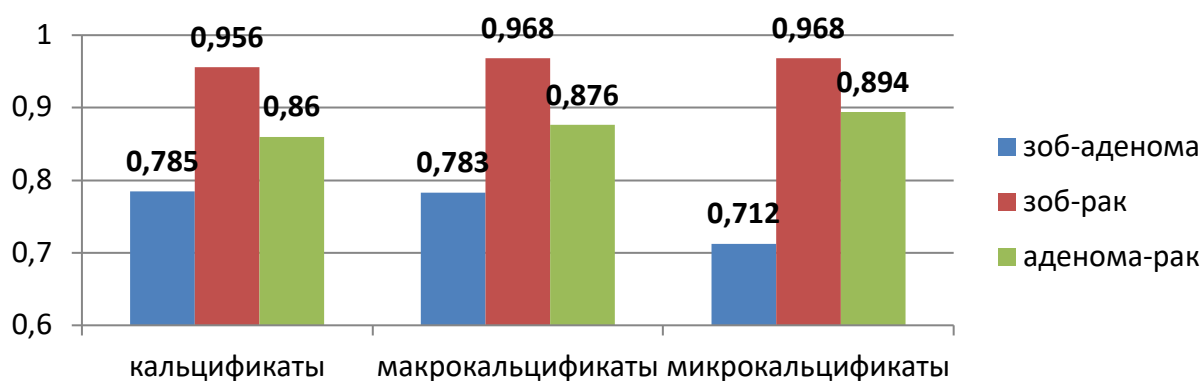


Рисунок 46 – Диагностический потенциал признаков системы TI-RADS «кальцификация», «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» на основании ROC-анализа

### Заключение

Современные системы стратификации риска рака ЩЖ на основании оценки УЗИ-изображений ЩЖ имеют своей целью формирование предварительного суждения о морфологии выявленных образований. В основу всех систем заложен анализ комплекса различных УЗИ-признаков, которые, по мнению создателей систем, позволяют косвенно судить о морфологической природе образований. Данное мнение, несомненно, правомерно. Однако реализация этого мнения на практике не всегда совпадает с реальными результатами. Одним из наиболее

обсуждаемых УЗИ-признаков патологии ЩЖ являются «кальцификация» и ее элементы «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты».

Проведенное исследование показало, что изолированный УЗИ-признак «кальцификация» неоднороден и не может быть «ключом» диагностики. По итогам исследования УЗИ-признак «кальцификация» чаще выявлялся при раке ЩЖ, чем при узловом коллоидном зобе и аденомах ЩЖ. Высокую частоту выявления кальцификатов в данном конкретном исследовании можно объяснить и тем, что в исследование были включены пациенты, из которых 56,9% были оперированы по онкологическим показаниям. Оказалось, что изолированные признаки «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» также сложны в оценке, поскольку с различной частотой встречаются при различной патологии ЩЖ. Несмотря на явность и «узнаваемость» признака, «кальцификация» может быть ключевым признаком различной патологии ЩЖ со значительными поправками. Проведенный анализ установил, что при корреляционном анализе при узловом коллоидном зобе наиболее значимым является признак «макрокальцификаты», при раке ЩЖ – «микрокальцификаты», а при аденомах ЩЖ обнаружение «кальцификатов» не является значимым с позиции медицинской статистики.

По данным регрессионного анализа при узловом зобе признак «кальцификация» оказался недостоверным, при аденомах ЩЖ и при раке ЩЖ объединенный показатель «кальцификация» также оказался малозначимым. На основании этого было сделано заключение, что интегральный показатель «кальцификация» нельзя считать достоверным критерием морфологической доброкачественности узла ЩЖ.

При оценке диагностического потенциала признака «кальцификация» и его градаций «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» методом логистической регрессии были получены убедительные данные, свидетельствующие о ценности данных признаков в дифференциальной диагностике очаговых образований ЩЖ, в первую очередь узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ. Меньшей чувствительностью и специфичностью признаки обладают при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ (аденом ЩЖ и рака ЩЖ).



## **ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ПРИЗНАКА «КАЛЬЦИФИКАЦИЯ» В ШКАЛЕ McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS)**

Наряду с большой группой диагностических стратификационных систем, созданных в мире, которые использовали в качестве критериев ультразвуковую картину ЩЖ и очаговых образований в ней (TIRADS (2009, 2017), EU-TIRADS (2017), TI-RADS К (2011), ARC-TI-RADS (2017), рекомендации AACE/ACE-AME (2016), рекомендации ATA (2017) и BTA (2014), китайская TIRADS (2020)), параллельно развивалось направление полипараметрических оценок, учитывающее помимо данных УЗИ разнообразный спектр показателей. В России примером такой системы является «Петровский» балльный показатель [23]. За рубежом такие системы были созданы ранее, наиболее популярной и обоснованной является шкала McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS), предложенная в 2011 году [123], которая основана на демографических, клинических, лабораторных, ультразвуковых и цитологических критериях [44]. Многокомпонентная шкала позволяет формулировать предположение о диагнозе в случаях, когда возникают сложности с УЗИ или цитологической диагностикой. Шкала McGill Thyroid Nodule Score+, так же как и система TI-RADS, использует данные УЗИ-паттерна, в том числе и признак «кальцификация». Для оценки значимости признака в рамках этой шкалы было предпринято настоящее исследование.

### **5.1. Анализ параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) при дифференциальной диагностике узлов щитовидной железы**

Анализ параметров в первой группе оцениваемых критериев шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) «клинические и лабораторные данные» (Clinical Parameter and Labs) показал следующее. Оценка групп пациентов по полу выявила (0-1 балла по шкале), что в группах с доброкачественной патологией (с узловым коллоидным зобом и аденомами ЩЖ) женщины составили 92,7% (мужчины – 7,3%),

а в группе с раком ЩЖ – 88,3% (мужчины – 11,7%) (Таблица 21). При оценке возраста в группе доброкачественных заболеваний пациенты старше 45 лет (0-1 балла по шкале) составили 79,5%, в группе с раком ЩЖ – 88,3%. При этом обращали на себя внимание отличия в группах пациентов с опухолями (аденомами и раком ЩЖ), которые при дальнейшем анализе оказались недостоверными (Рисунок 47): средний возраст пациентов с аденомами ЩЖ составил  $52,6 \pm 14,3$ , с раком ЩЖ –  $59,7 \pm 11,9$  ( $p = 0,2368$ ).

Таблица 21 – Гендерные и возрастные особенности групп пациентов, учитываемые шкалой McGill Thyroid Nodule Score

Возраст	Коллоидный зоб ( $n = 91$ ; 100%)		Аденома ЩЖ ( $n = 60$ ; 100%)		Рак ЩЖ ( $n = 60$ ; 100%)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
18–45 лет	2 (2,2%)	11 (12,1%)	2 (3,3%)	16 (26,7%)	0	8 (13,3%)
46–86 лет	6 (6,6%)	72 (79,1%)	1 (1,7%)	41 (68,3%)	7 (11,7%)	45 (75,0%)
Всего	8 (8,8%)	83 (91,2%)	3 (5,0%)	57 (95,0%)	7 (11,7%)	53 (88,3%)

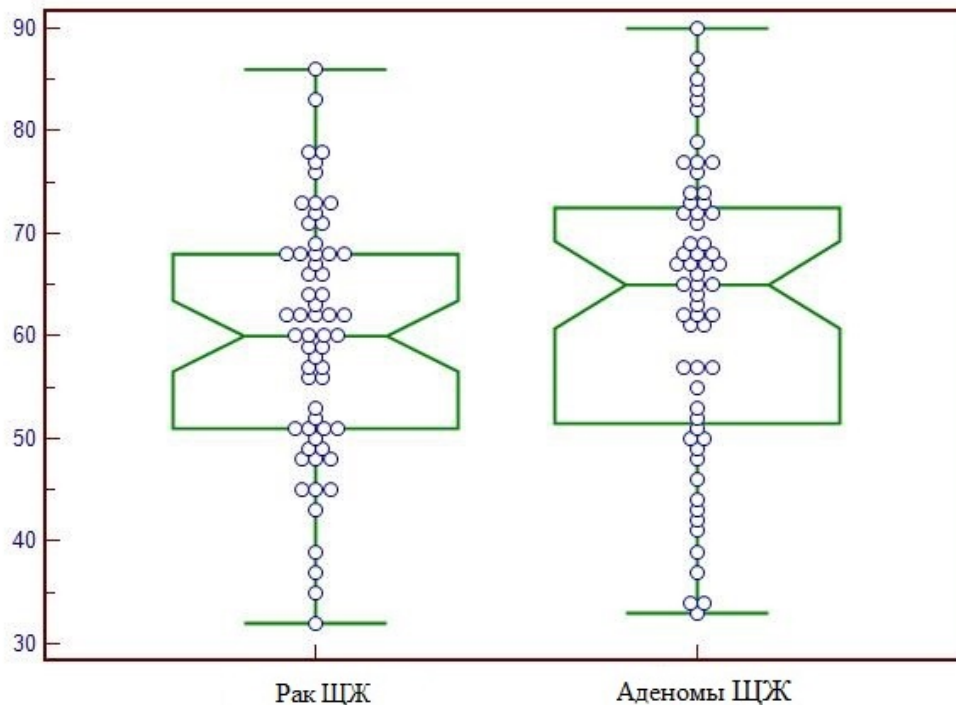


Рисунок 47 – Возрастные отличия групп больных с аденомами и раком ЩЖ

При анализе анамнестических данных было установлено, что лишь у одной пациентки с раком ЩЖ был отягощен семейный анамнез (0–3 балла по шкале) – ближайшая родственница была оперирована по поводу рака ЩЖ. Кроме того, было выявлено, что ни у одного пациента в анамнезе не было воздействия ионизирующего излучения, в том числе облучения головы и шеи (0–3 балла по шкале). Таким образом, по этому признаку данные были недостоверными ( $\chi^2 = 1,000$ ;  $p = 0,3173$ ).

При работе с параметрами первой группы шкалы изначально возникли затруднения по трактовке пункта 9 – «Этническая принадлежность» (0–3 балла по шкале). Авторы шкалы McGill Thyroid Nodule Score на основании мирового канцеррегистра к группам риска отнесли филиппинцев, гавайцев и исландцев. На момент создания шкалы в мировом канцеррегистре была информация в том числе и по России, однако этническая оценка отсутствовала. В наше исследование вошли 211 человек: чуваша, татары, русские и мари. Эти этнические группы не упомянуты создателями шкалы и не входят в показатели пункта 9 McGill Thyroid Nodule Score+. При оценке национального состава Чувашской Республики и спектра выявленной патологии ЩЖ было установлено (Таблица 22), что данная патология ЩЖ в значительной мере отражает спектр йоддефицита в регионе.

Таблица 22 – Оценка национального состава Чувашской Республики и выявленной очаговой патологии ЩЖ в регионе

Национальный регистр	Национальный состав	Патология ЩЖ (n/%)			
		коллоидный зоб	аденома	Рак	всего
Чуваши	67,69%	75/82,42	37/61,67	42/70,00	154/72,99
Русские	26,53%	15/16,48	18/30,00	12/20,00	45/21,33
Татары	2,77%	1/1,10	1/1,67	2/2,33	4/1,90
Мордва	1,25%	–	–	–	–
Мари	0,27%	–	4/6,67	4/6,67	8/3,79
Итого	98,51%	91/100	60/100	60/100	211/100

Также было установлено, что лишь в группе мариЙцев частота рака ЩЖ по отношению к доле населения оказалась значительно выше. Поэтому на

основании нашего исследования в пункт 9 McGill Thyroid Nodule Score+ была внесена этническая группа «мари» (3 балла по шкале риска). Остальные этнические группы не имели статистически значимых отличий.

По данным клинического обследования при пальпации (0-1 балла по шкале) выявлены увеличение ЩЖ и наличие в ней узловых образований у 172 пациентов (81,51%), в том числе при узловом коллоидном зобе в 73 случаях (80,22%), при аденомах ЩЖ – в 40 случаях (66,67%), при раке ЩЖ – в 59 случаях (98,33%). Одной из вероятных причин таких отличий в диагностике опухолей является то, что при раке ЩЖ узлы каменистой или костной плотности (0–2 балла по шкале) составили 78,33% (47 случаев), при аденомах ЩЖ – 11,67% (7 случаев) ( $\chi^2 = 53,423$ ;  $p < 0,0001$ ). При коллоидном зобе все узлы были мягкими, эластичными, а случаи грубых кальцификатов при коллоидном зобе попали в группу непальпируемых образований ЩЖ ввиду их размеров и локализации в задних отделах долей ЩЖ. Плотность непальпируемых образований ЩЖ оценивалась затем в ходе выполнения операций и при оценке операционного препарата. Таким образом, удалось получить достоверные данные о консистенции всех оцениваемых узлов ЩЖ.

Также в первичной группе критериев (Clinical Parameter and Labs) оценивали уровни тиреотропного гормона (ТТГ) (0-1 балла по шкале) и сывороточного тиреоглобулина (ТГ) (0–2 балла по шкале). В первую очередь был проведен сравнительный анализ лабораторных параметров коллоидного зоба и опухолей ЩЖ (Таблица 23). На основании анализа данных было установлено, что достоверные отличия в группах отсутствуют ( $t$ -критерий Стьюдента  $p = 0,0943$ ).

При сравнении показателей в группах пациентов с опухолями (аденомами ЩЖ и раком ЩЖ) также были получены данные, не позволяющие говорить о значимых различиях в параметрах (Рисунки 48 и 49).

Таблица 23 – Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и сывороточного тиреоглобулина (ТГ) в изучаемых группах пациентов

Показатели	Морфологическое строение узлов ЩЖ		
	коллоидный зоб ( <i>n</i> = 91)	опухоли ЩЖ ( <i>n</i> = 120)	всего ( <i>n</i> = 211)
ТТГ >1,4 мМЕд/мл	30 (32,97%)	50 (41,67%)	80 (37,91%)
ТТГ (средний уровень) в мМЕд/мл	1,37±1,53	4,06±2,32	2,82±1,74
Сывороточный ТГ (Тg>75 нг/ мл)	16 (17,58%)	20 (16,67%)	36 (17,06%)
Сывороточный ТГ (Тg>187,5 нг/ мл)	10 (10,99%)	11 (9,17%)	21 (9,95%)
ТГ (средний уровень) в нг/ мл	62,56±121,69	57,07±138,69	59,86±124,08

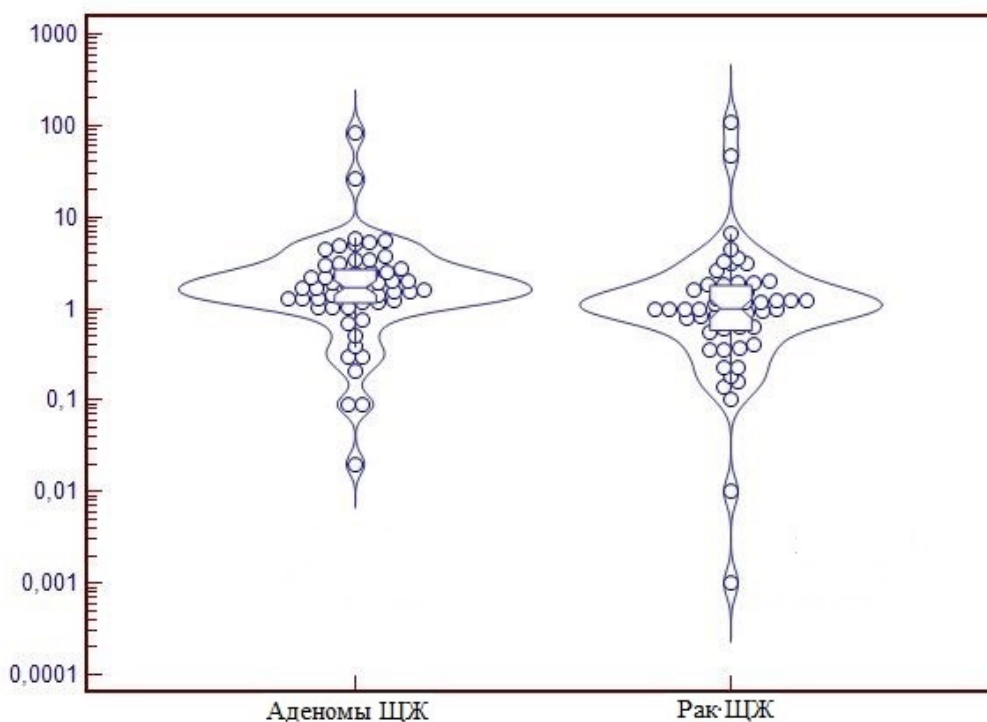


Рисунок 48 – Показатели ТТГ (в мМЕд/мл) в группах больных с аденомами и раком ЩЖ (t-критерий Стьюдента  $p = 0,9211$ )

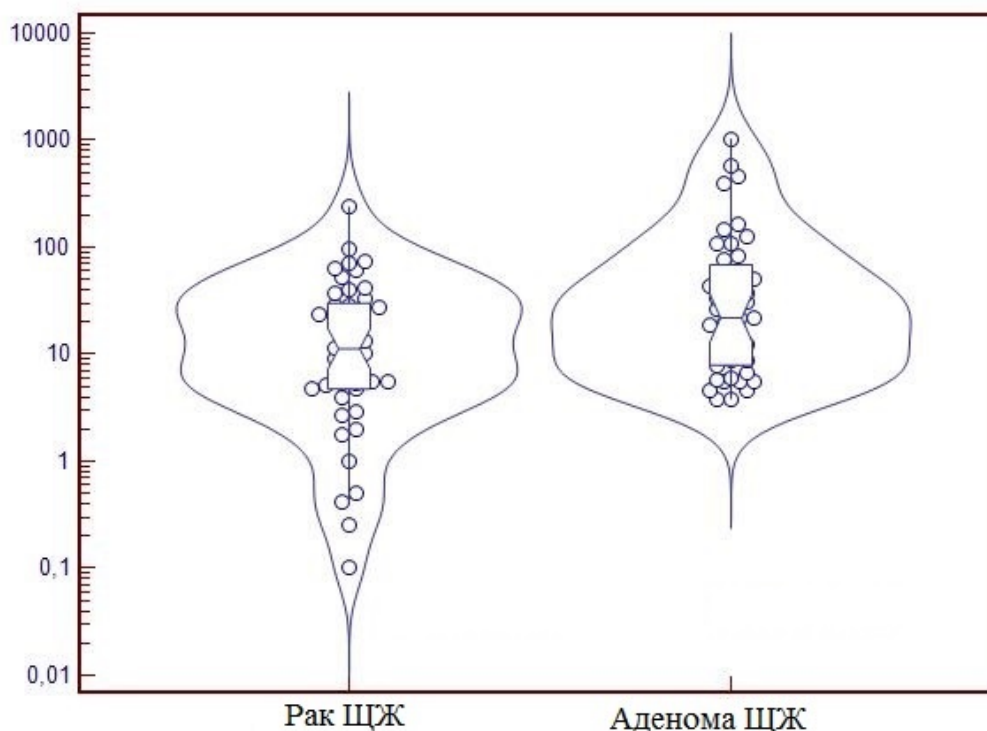


Рисунок 49 – Показатели ТГ (в нг/мл) в группах больных с аденомами и раком ЩЖ (t-критерий Стьюдента  $p = 0,079$ )

Следующая группа оцениваемых параметров шкалы McGill относится к результатам обследования лучевыми методами диагностики. Больше всего информации, по мнению авторов шкалы, дает УЗИ. В число признаков, оцениваемых шкалой, входят эхогенность, форма («высота > ширины»), лимфаденопатия, измененный кровоток, наличие кальцификатов (грубых и микрокальцификатов). Особый акцент авторы шкалы сделали на параметрических показателях – размере максимального диаметра узлового образования ЩЖ и его тенденции к росту. Максимальные показатели в этих двух пунктах в конкретных клинических случаях могли дать 6 баллов к риску малигнизации узла ЩЖ. В эту группу параметров нами были внесены изменения – не изучались результаты критерия «PET scan focally positive» (0–3 балла по шкале). Это было связано с тем, что критерий PET, согласно российским Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рака ЩЖ (2018), должен использоваться при выявлении рецидивов и метастазов рака ЩЖ в послеоперационном периоде, а не на этапе первичной диагностики рака ЩЖ, поэтому данная информация у больных отсутствовала.

При изучении параметрических данных было выявлено, что исходные размеры максимального диаметра узловых образований ЩЖ составили в среднем  $2,29 \pm 1,07$  см (средний объем узлов ЩЖ –  $2,92 \pm 0,93$  см<sup>3</sup>). Показатели узлового коллоидного зоба были самыми высокими ( $2,65 \pm 1,14$  см; объем  $5,11 \pm 2,21$  см<sup>3</sup>), что отражает общую тенденцию – сдержанного отношения к оперативному лечению узлового коллоидного зоба ввиду ограничения показаний (Таблица 24). При опухолях ЩЖ размеры были меньше, что является свидетельством современной активной диагностической и хирургической тактики в отношении этой патологии. Акцент на раннее выявление рака ЩЖ и радикальные подходы в лечении отражаются на размерах удаленных опухолей (Рисунок 50). При всех различиях в размерах достоверные отличия в группах больных отсутствуют (*t*-критерий Стьюдента  $p = 0,2562$ ).

При оценке тенденции к росту узлов ЩЖ наиболее значимыми показателями были в группе пациентов с раком ЩЖ (Таблица 25), что, вероятно, связано с онкологической настороженностью и более частым контролем.

Таблица 24 – Показатели шкалы McGill Thyroid Nodule Score (размеры узловых образований ЩЖ) (0–4 балла по шкале)

Максимальный диаметр узла ЩЖ	Морфологическое строение узлов ЩЖ		
	коллоидный зоб ( $n = 91$ )	опухоли ЩЖ ( $n = 120$ )	всего ( $n = 211$ )
Средний	$2,65 \pm 1,14$	$2,02 \pm 0,93$	$2,29 \pm 1,07$
До 19 мм	25 (27,5%)	53 (44,2%)	78 (36,9%)
20–29 мм	37 (40,7%)	44 (36,7%)	81 (38,4%)
30–39 мм	21 (23,1%)	20 (16,7%)	41 (19,4%)
40 мм и более	8 (8,8%)	3 (2,5%)	11 (5,2%)

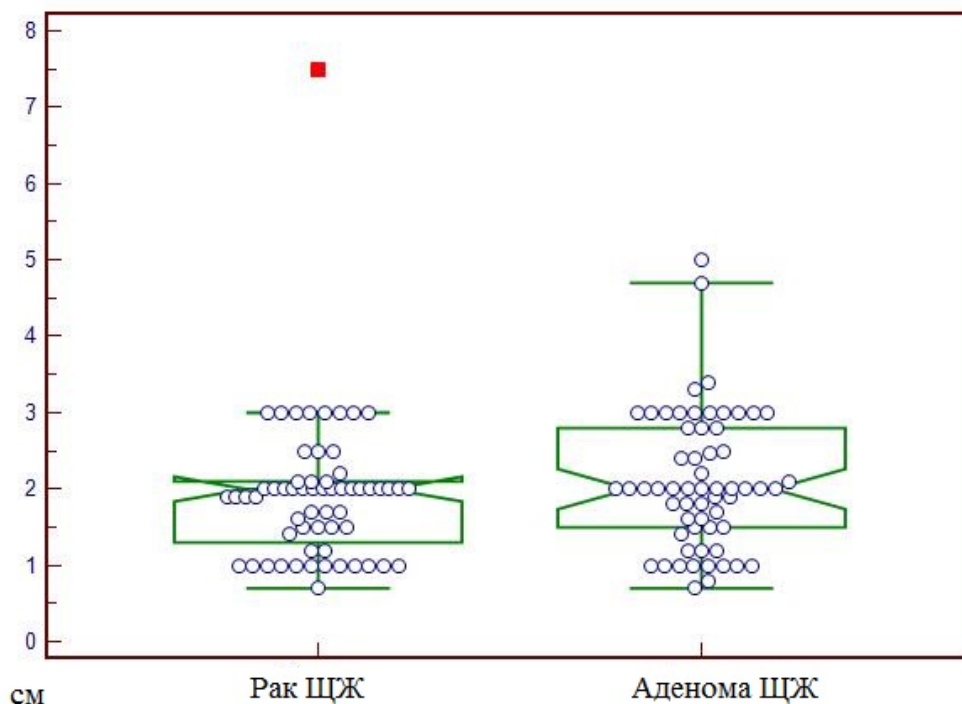


Рисунок 50 – Максимальный диаметр очаговых образований (в см) в группах больных с аденомами и раком ЩЖ (t-критерий Стьюдента  $p = 0,3459$ )

Таблица 25 – Динамика роста очаговых образований ЩЖ различного морфологического строения (0–2 балла по шкале)

Параметры	Морфологическое строение узлов ЩЖ			Всего ( $n = 211$ )
	коллоидный зоб ( $n = 91$ )	аденома ЩЖ ( $n = 60$ )	рак ЩЖ ( $n = 60$ )	
Средний максимальный диаметр	$2,65 \pm 1,14$	$2,09 \pm 0,89$	$1,94 \pm 0,97$	$2,02 \pm 0,93$
Увеличение на 10%	–	–	16(26,67%)	16(7,58%)
Увеличение на 30%	1 (1,09%)	7 (11,67%)	1 (1,67%)	9(4,27%)
Всего	1 (1,09%)	7 (11,67%)	17(28,33%)	25(11,85%)

Как видно из Таблицы 25, показатели увеличения узловых образований ЩЖ в группах больных существенно отличались. В группах с увеличением размеров узлов ЩЖ на 10% и на 30% отличия были достоверными. Опухоли имели более высокие параметры роста перед коллоидным зобом, несмотря на исходно меньшие размеры, причем тенденция к росту (на 30%) оказалась выше при аденомах ЩЖ ( $\chi^2 = 4,781$ ;  $P = 0,0288$ ). Однако общая тенденция к росту была больше выражена при раке ЩЖ (в частности, в сравнении с таковой при коллоидным зобе –  $\chi^2 = 18,308$ ;  $p < 0,0001$ ).



Одним из важных признаков, по мнению создателей шкалы McGill Thyroid Nodule Score, является пониженная эхогенность (0 – 1 балл по шкале) образования ЩЖ (Рисунок 51). При анализе данных пониженная эхогенность была установлена в 36 случаях коллоидного зоба, в 45 – аденом ЩЖ и 54 – рака ЩЖ. Таким образом, пониженная эхогенность была установлена в 135 случаях оцениваемых узлов ЩЖ (63,9%) ( $\chi^2 = 5,878$ ;  $p = 0,0529$ ).

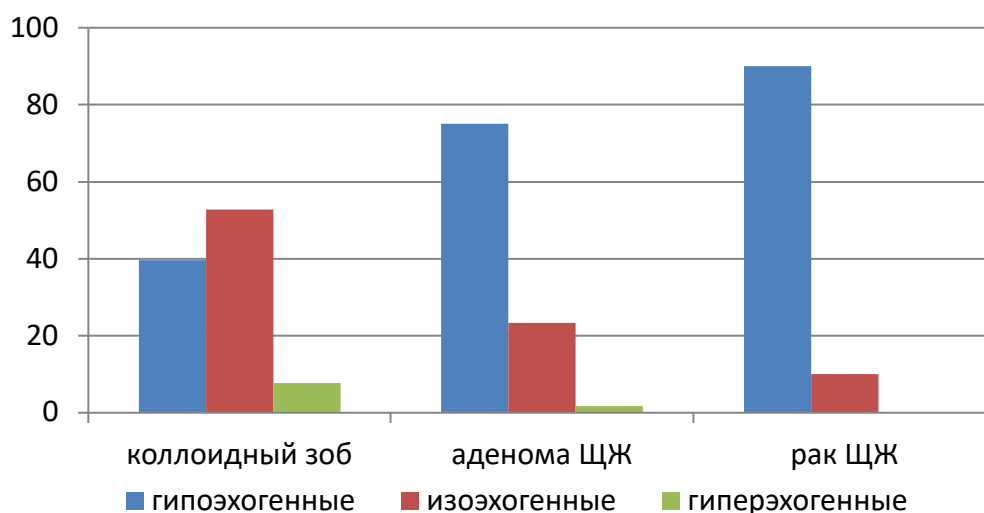


Рисунок 51 – Эхогенность узлов ЩЖ различного морфологического строения

При оценке признака «высота > ширины» (0-1 балл по шкале) были получены статистически достоверные данные. Было установлено, что указанный признак описания «формы» узла ЩЖ был выявлен лишь в группе пациентов с раком ЩЖ в 39 случаях (65,5%). В группах пациентов с коллоидным зобом и аденомами ЩЖ этот признак отсутствовал ( $\chi^2 = 57,296$ ;  $p < 0,0001$ ).

Одним из ключевых признаков, по мнению авторов шкалы, является специфическая лимфаденопатия (0–2 балла по градации шкалы). Увеличение лимфатических узлов шеи было выявлено у 17 пациентов с коллоидным зобом (18,7%), у 19 – с аденомами ЩЖ (31,7%) и у 23 – с раком ЩЖ (38,3%). Анализ показал, что показатель статистически недостоверен ( $\chi^2 = 0,581$ ;  $p = 0,4458$ ).

Также в числе оцениваемых признаков были особенности сосудов в очаговых образованиях (извитость и патологическая деформация сосудов, повышенная васкуляризация узлов) и наличие измененного кровотока. Как показало

исследование, этот показатель обязательно нужно учитывать при оценке очаговых образований ЩЖ ( $\chi^2 = 14,875$ ;  $p = 0,0010$ ).

Кроме того, в числе УЗИ-признаков авторы шкалы выделили две группы «кальцификатов»: «микрокальцификаты» и «грубые кальцификаты». Данные расчетов говорят о том, что «микрокальцификаты» являются одним из наиболее достоверных признаков отличия аденом ЩЖ от рака ЩЖ ( $\chi^2 = 23,854$ ;  $p < 0,0001$ ), а вот «макрокальцификаты» чаще встречаются при доброкачественных узловых образованиях ЩЖ ( $\chi^2 = 6,366$ ;  $p = 0,0116$ ).

Третья группа оцениваемых параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score включает в себя данные цитологического исследования (ТАПБ), в частности поражение клеток Гюртле (Hurtle cell lesion) (0–2 балла по шкале), наличие признаков формирующейся опухоли (favour neoplasm) (0–3 балла по шкале), атипии различной степени выраженности (Atypia) (3–5 баллов по шкале) и подозрения на малигнизацию (Suspicious for malignancy) (0–7 баллов по шкале). Результаты анализа морфологического исследования, оцениваемые шкалой, представлены в Таблице 26.

В представленном исследовании не оценивались такие показатели, как экспрессия онкомаркера HBME-1 (0–7 баллов по шкале) и мутация гена BRAF (0–7 баллов по шкале), поскольку данные исследования в лечебном учреждении не выполнялись. При оценке критериев, избранных шкалой, вызывает вопрос критерий «поражение клеток Гюртле (Hurtle cell lesion)», который специфичен для аутоиммунных процессов и, значительно реже, для фолликулярных неоплазм. В нашем исследовании он установил недостоверные диагностические показатели ( $\chi^2 = 2,139$ ;  $p = 0,1436$ ) в отличие от таких показателей, как «формирование опухоли» ( $\chi^2 = 12,457$ ;  $p < 0,0001$ ), «подозрение на злокачественность» (Suspicious for malignancy) ( $\chi^2 = 9,333$ ;  $p = 0,0023$ ) и «атипия» ( $\chi^2 = 21,997$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 26 – Результаты цитологического исследования (ТАПБ) очаговых образований ЩЖ различного морфологического строения

Параметры	Морфологическое строение узлов ЩЖ			Всего ( <i>n</i> = 211/100%)
	коллоидный зоб ( <i>n</i> = 91/100%)	аденома ЩЖ ( <i>n</i> = 60/100%)	рак ЩЖ ( <i>n</i> = 60/100%)	
Поражение клеток Гюртле	0 (0%)	9(15,00%)	4(6,67%)	13(6,16%)
Формирование опухоли	0(0%)	60(100%)	60(100%)	120(56,87%)
Атипия	0(0%)	29(48,33%)	53(88,33%)	82(38,86%)
Подозрение на малигнизацию	0(0%)	40(66,67%)	57(95,00%)	97(45,97%)

Помимо критериев, учитываемых шкалой, проводился анализ цитологического материала ТАПБ с позиции The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (TBSRTC) [79]. Согласно системе TBSRTC (Рисунок 52) основная часть узлов коллоидного зоба относились к категории Bethesda2 (60,44%), значительная число случаев аденом ЩЖ – к Bethesda4 (48,33%), а рака ЩЖ – к Bethesda5 и Bethesda6 (53,33%).

При проведенном анализе установлена хорошая сопоставимость критериев системы Bethesda с отдельными критериями шкалы McGill Thyroid Nodule Score. Были получены результаты, которые в полной мере согласуются, особенно в группе пациентов с раком ЩЖ (категории Bethesda5 и Bethesda6).

Итогом исследования стал статистический анализ 211 клинических случаев по параметрам адаптированной (модифицированной) шкалы McGill Thyroid Nodule Score (исключение 3 пунктов) у групп пациентов с различным морфологическим строением узлов ЩЖ. Согласно шкале при интерпретации полученных баллов (Score Interpretation) был проведен расчет в баллах с последующей суммарной оценкой в группах пациентов. Принималось в расчет удаление трех значимых критериев (по объективным причинам), имеющих в перечне шкалы. Также был введен новый территориальный (этнический фактор), который требует дальнейшего изучения и получения статистического подтверждения.

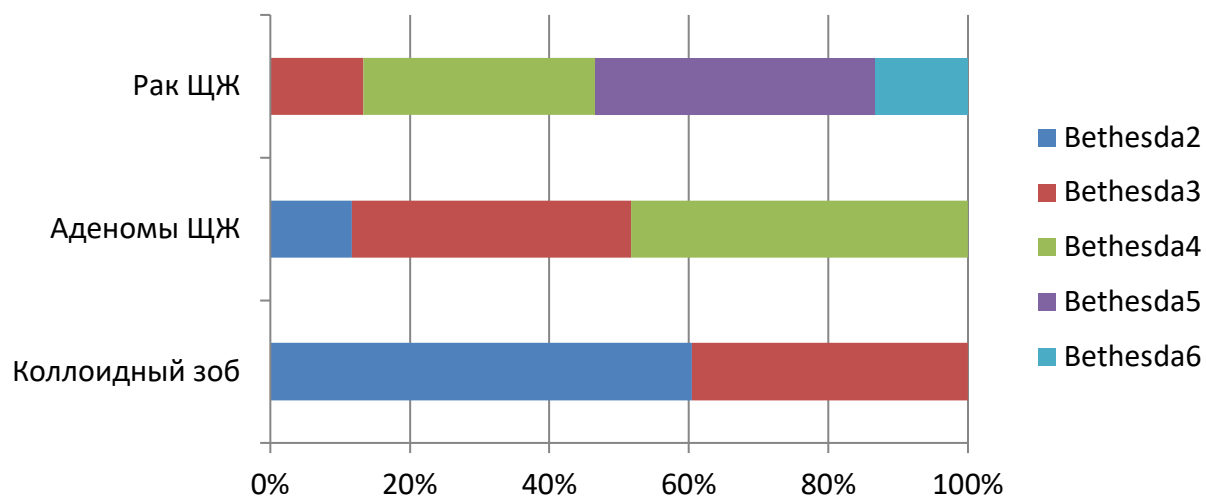


Рисунок 52 – Ранжирование пациентов (в %) с узловой патологией щитовидной железы по TBSRTC (Bethesda)

По итогам исследования пациенты с узловым зобом «набрали» от 2 до 11 баллов. В группе больных с аденомами распределение баллов было более неопределенным – от 4 до 28 баллов. В группе больных с раком ЩЖ показатели были более высокими – от 12 до 31 балла (Таблица 27). Из таблицы видно, что ключевым моментов для шкалы в отношении коллоидного зоба являются 11 баллов, при опухолях ЩЖ четкая градация между аденомами ЩЖ и раком ЩЖ отсутствует.

Таблица 27 – Распределение пациентов с узловыми образованиями ЩЖ по градациям адаптированной шкалы McGill Thyroid Nodule Score

Баллы/риск малигнизации (Score Interpretation)	Морфологическое строение узлов			Всего (n;%)
	коллоидный зоб (n;%)	аденома (n;%)	рак (n;%)	
0-1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2-3 (14%)	6 (6,59%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (2,84%)
4-6 (25%)	46 (50,55%)	3 (5,00%)	0 (0%)	49 (23,22%)
7-8 (33%)	29 (31,87%)	5 (8,33%)	0 (0%)	34 (16,11%)
9-11 (65%)	10 (10,99%)	9 (15,00%)	0 (0%)	19 (9,00%)
12-14 (74%)	0 (0%)	6 (10,00%)	2 (3,33%)	8 (3,79%)
15-18 (79%)	0 (0%)	7 (11,67%)	7 (11,67%)	14 (6,64%)
19-22 (92%)	0 (0%)	23 (38,33%)	15 (25,00%)	38 (19,00%)
23+ (> 95%)	0 (0%)	7 (11,67%)	36 (60,00%)	43 (20,38%)
Итого	91 (100%)	60 (100%)	60 (100%)	211 (100%)

В связи с полученными данными вызывают интерес интерпретация параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score и их связь с отдельными показателями УЗИ. При применении корреляционного анализа были получены данные, указывающие на зависимость результата от различных параметров и методов исследования, причем их значение меняется в зависимости от характера патологии (Таблицы 28–30).

Таблица 28 – Матрица корреляций параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score при коллоидном зобе на основании расчета коэффициента  $\tau$  Кендалла

Pair of Variables	Kendall Tau Correlations (Зоб) MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Возраст & Мак Гилл	91	-0,137784	-1,93432	0,053074	----
Пальпация узла & Мак Гилл	91	0,452689	6,35517	0,000000	----
ТТГ & Мак Гилл	91	0,191675	2,69087	0,007127	----
ТГ & Мак Гилл	91	0,159499	2,23916	0,025146	----
Консистенция & Мак Гилл	91				----
Эхогенность & Мак Гилл	91	0,107562	1,51003	0,131037	----
Повышенная васкуляризация & Мак Гилл	91	0,211355	2,96715	0,003006	----
Форма «высота > ширины» & Мак Гилл	91				----
Кальцификация микрокальцификаты & Мак Гилл	91	0,090777	1,27439	0,202526	----
Кальцификация средние и крупные & Мак Гилл	91	0,240942	3,38252	0,000718	----
Кальцификация & Мак Гилл	91	0,259547	3,64371	0,000269	----
Увеличение 10% & Мак Гилл	91				----
Увеличение 30% & Мак Гилл	91	0,041897	0,58818	0,556413	----
Лимфаденопатия & Мак Гилл	91	0,467863	6,56820	0,000000	----
Размер & Мак Гилл	91	0,418602	5,87664	0,000000	----
Скан очагового воспаления PET & Мак Гилл	91				----
Поражение клеток Гюртле & Мак Гилл	91				----
Новообразование & Мак Гилл	91				----
Атипия & Мак Гилл	91				----
Подозрение на злокачественность & Мак Гилл	91				----

Таблица 29 – Матрица корреляций параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score при аденомах ЩЖ на основании расчета коэффициента  $\tau$ Кендалла

Pair of Variables	Kendall Tau Correlations (Аденома) MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Возраст & Мак Гилл	60	0,035806	0,40421	0,686056	----
Пальпация узла & Мак Гилл	60				----
ТТГ & Мак Гилл	52	0,047504	0,49706	0,619149	----
ТГ & Мак Гилл	44	0,254926	2,43915	0,014722	----
Консистенция & Мак Гилл	60	0,353395	3,98945	0,000066	----
Национальность & Мак Гилл	60	0,206076	2,32637	0,019999	----
Эхогенность & Мак Гилл	60	-0,406347	-4,58723	0,000004	----
Повышенная васкуляризация & Мак Гилл	60	-0,066110	-0,74631	0,455481	----
Форма «высота > ширины» & Мак Гилл	60				----
Кальцификация микрокальцификаты & Мак Гилл	60	0,211584	2,38856	0,016915	----
Кальцификация средние и крупные & Мак Гилл	60	0,045294	0,51132	0,609128	----
Кальцификация & Мак Гилл	60	0,137193	1,54876	0,121439	----
Увеличение 10 & Мак Гилл	60				----
Увеличение 30 & Мак Гилл	60	0,141104	1,59291	0,111181	----
Лимфаденопатия & Мак Гилл	60	0,437758	4,94182	0,000001	----
Размер & Мак Гилл	60	0,202827	2,28970	0,022039	----
Скан очагового воспаления & Мак Гилл	60				----
Поражение клеток Гюртле & Мак Гилл	60	0,196573	2,21910	0,026480	----
Новообразование & Мак Гилл	60				----
Атипия & Мак Гилл	60	0,547138	6,17660	0,000000	----
Подозрение на злокачественность & Мак Гилл	60	0,520223	5,87276	0,000000	----

Таблица 30 – Матрица корреляций параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score при раке ЩЖ на основании расчета коэффициента  $\tau$  Кендалла

Pair of Variables	Kendall Tau Correlations (Pак) MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Возраст & Мак Гилл	60	-0,001205	-0,013602	0,989148	----
Пальпация узла & Мак Гилл	60				----
ТТГ & Мак Гилл	54	0,213192	2,276007	0,022846	----
ТГ & Мак Гилл	45	0,029863	0,289208	0,772422	----
Консистенция & Мак Гилл	60	0,336688	3,800851	0,000144	----
Национальность & Мак Гилл	60	0,047541	0,536682	0,591487	----
Эхогенность & Мак Гилл	60	0,151342	1,708485	0,087546	----
Повышенная васкуляризация & Мак Гилл	60	0,088297	0,996780	0,318871	----
Форма «высота > ширины» & Мак Гилл	60	0,404337	4,564532	0,000005	----
Кальцификация микрокальцификаты & Мак Гилл	60	0,342115	3,862118	0,000112	----
Кальцификация средние и крупные & Мак Гилл	60	-0,029321	-0,331005	0,740641	----
Кальцификация & Мак Гилл	60	0,330107	3,726551	0,000194	----
Увеличение 10 & Мак Гилл	60	0,174257	1,967173	0,049163	----
Увеличение 30 & Мак Гилл	60	0,084596	0,955003	0,339576	----
Лимфаденопатия & Мак Гилл	60	0,454062	5,125878	0,000000	----
Размер & Мак Гилл	60	0,258432	2,917424	0,003529	----
Скан очагового воспаления & Мак Гилл	60				----
Поражение клеток Гюртле & Мак Гилл	60	-0,010019	-0,113106	0,909947	----
Новообразование & Мак Гилл	60				----
Атипия & Мак Гилл	60	0,359416	4,057421	0,000050	----
Подозрение на злокачественность & Мак Гилл	60	0,284769	3,214737	0,001306	----

Как видно из Таблицы 28, при фолликулярном коллоидном зобе при выборе тактики основное значение имеют клинические и лабораторные признаки,

из которых наиболее значимыми являются размеры (средняя корреляция) и пальпируемость крупных узлов (до 7 см). При этом часть УЗИ-признаков показала свою значимость, в частности признак «кальцификация», хотя корреляция с диагнозом была слабой ( $p\text{-value} = 0,000269$ ).

При диагностике аденом ЩЖ (Таблица 29) большее значение имели уже морфологические параметры: «Атипия» различной степени выраженности, и «Подозрение на злокачественность». Наряду с ними свою значимость показали клинические признаки «Лимфаденопатия» и «Консистенция». Из УЗИ-признаков значение имели эхогенность (с отрицательной корреляцией) и кальцификация (с низкой корреляцией).

При раке ЩЖ клинические признаки имели уже меньшее значение (Таблица 30), за исключением плотной «Консистенции» при пальпации (слабая корреляция) и «Лимфаденопатии» (средняя корреляция). Близкими показателями обладали данные морфологии. Было отмечено, что в группе пациентов с раком ЩЖ особый статус появился у УЗИ-признаков «Форма («высота > ширины»)» и «микрокальцификаты».

Таким образом, при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score во всех группах пациентов в число значимых признаков попали те или иные варианты «кальцификации» узлов ЩЖ: при узловом коллоидном зобе – «Кальцификация» ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,259547$ ;  $p\text{-value} = 0,000269$ ) и «Макрокальцификаты» ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,240942$ ;  $p\text{-value} = 0,000718$ ), при аденомах ЩЖ – «Микрокальцификаты» ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,211584$ ;  $p\text{-value} = 0,016915$ ), при раке ЩЖ – «Кальцификация» ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,330107$ ;  $p\text{-value} = 0,000194$ ) и «Микрокальцификаты» ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,342115$ ;  $p\text{-value} = 0,000112$ ). Поэтому представляет интерес оценка значения УЗИ-признаков «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score при диагностике узловых образований ЩЖ различного морфологического строения.



## 5.2. Оценка значимости признака «микрокальцификаты» при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score

При оценке УЗИ-признака «микрокальцификаты» адаптированной шкалы McGill Thyroid Nodule Score+, так же как и при оценке аналогичного показателя системы TI-RADS, наряду с корреляционным анализом использовали логистическую регрессию. Проводилась попарная оценка групп пациентов с оценкой информативности (диагностического веса) признака и достоверности полученного результата.

Первично проведена оценка в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ». Исходные показатели полной подгонки модели оказались высокими (распределение  $\chi^2=68,991$  ( $p < 0,0001$ ); коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  указывали на среднюю степень правдоподобия. Показатели логистической регрессии были низкими (коэффициент Wald = 0,06841). Признак «микрокальцификаты» при доброкачественных узлах ЩЖ оказался неинформативен (Таблица 31) с малой достоверностью. При расчете отношения шансов признак имел обратную связь с морфологическим строением узлов ЩЖ (odds ratios = 0,6569). Достоверная статистически значимая связь между признаком и морфологическим диагнозом отсутствует (нижняя граница 95% ДИ = 0,0282 < 1, верхняя = 15,3145 > 1).

Таблица 31 – Сравнительная оценка (тест WALD) в паре «коллоидный зоб – аденома» диагностического веса шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ и признака «микрокальцификаты»

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	<i>p</i>
McGill Thyroid Nodule Score	0,35725	0,059533	36,0107	<0,0001
Микрокальцификаты	-0,42023	1,60665	0,06841	0,7937
Constant	37,81316	162,17603	0,05436	0,8156

ROC-анализ выявил, что в структуре шкалы McGill признак в диагностике узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ является тестом хорошего качества

(AUC = 0,819±0,0399, 95% ДИ = 0,748–0,877) и превосходит результаты оценки признака в структуре системы TI-RADS (AUC = 0,712±0,0395, 95% ДИ = 0,677–0,836).

Интерес представляло изучение диагностической значимости признака «микрокальцификаты» в рамках шкалы McGill Thyroid Nodule Score при раке ЩЖ. При выполнении корреляционного анализа так же, как и при изучении системы TI-RADS, зафиксирована прямая корреляционная связь признака «микрокальцификаты» с наличием опухоли. Причем показатели корреляционного анализа в обеих системах были аналогичными (Глава 4). При оценке Overall Model Fit параметры в оцениваемых группах пациентов с «коллоидным зобом» и «раком ЩЖ» были высокими: распределение  $\chi^2 = 186,596$  (при уровне значимости  $p < 0,0001$ ). Коэффициенты Cox&Snell  $R^2 (= 0,6150)$  и Nagelkerke  $R^2 (= 0,8320)$  свидетельствовали о хорошей степени правдоподобия. При оценке данных логистической регрессии в оцениваемых группах коэффициент Wald был 3,1272, но недостоверен ( $p = 0,0770$ ). Расчет отношения шансов odds ratios (Таблица 32) в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» показал, что признак «микрокальцификаты» имеет прямую связь с вероятностью наличия рака ЩЖ со статистически значимой выявленной связью, превосходящей суммарные возможности адаптированной шкалы McGill Thyroid Nodule Score. Диагностическая ценность признака «микрокальцификаты» шкалы при дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ оценивали также с помощью ROC-анализа (Рисунок 53).

Основой анализа стали данные о 151 пациенте с коллоидным зобом и раком ЩЖ. При построении ROC-кривой было определено, что признак является тестом отличного качества: AUC = 0,997±0,0236. Другие показатели ROC-анализа, рассчитанные вместе с площадью под кривой, также оказались самыми высокими среди исследуемых групп пациентов (Таблица 33). Было подтверждено, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» в дифференциальной диагностике коллоидного зоба и рака ЩЖ является одним из ключевых критериев, позволяющих с высокой вероятностью предположить наличие злокачественного процесса в ЩЖ. Также

можно сделать предположение о том, что балльный вес признака шкалы McGill Thyroid Nodule Score занижен и нуждается в корректировке.

Таблица 32 – Отношения шансов (odds ratios) и 95%-ный доверительный интервал шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ и признака «микрокальцификаты» в паре «коллоидный зоб – рак»

Переменные	Отношения шансов	95% ДИ
McGill Thyroid Nodule Score	3,6477	1,6908 to 7,8699
Микрокальцификаты	36,3519	0,6775 to 1950,4276

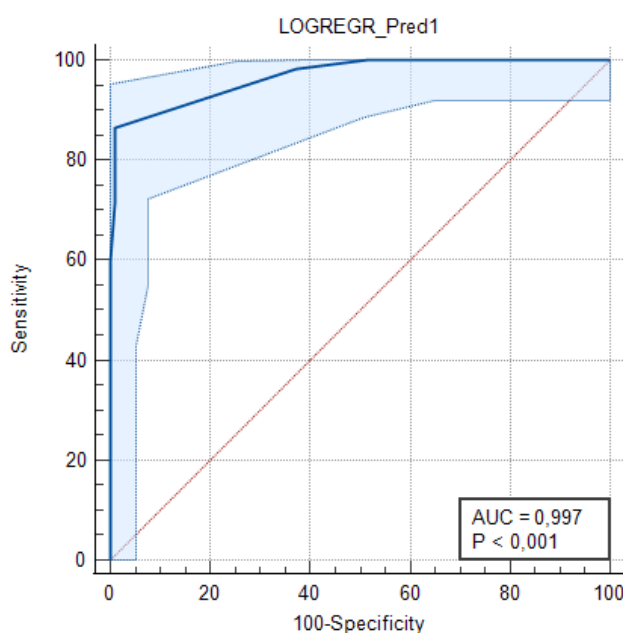


Рисунок 53 – ROC-кривая признака «микрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score при диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ

Таблица 33 – Показатели ROC-анализа признака «микрокальцификация» шкалы McGill Thyroid Nodule Score при диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ

Показатели	Значение	95% ДИ
AUC	0,997±0,0024	0,971 – 1,000
J	0,8995	0,8153 – 0,9544
Se	89,13	79,5 – 96,3
Sp	99,85	95,6 – 99,9
+LR	89,14	21,7 – 614,7
-LR	0,18	0,1 – 0,2
+PV	98,9	96,4 – 99,7
-PV	92,6	89,7 – 98,6

На завершающем этапе был оценен диагностический потенциал признака «микрокальцификаты» шкалы в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ». Основой анализа стали данные о 120 пациентах с аденомами и раком ЩЖ. В исследуемых группах пациентов показатели полной подгонки модели были умеренными: распределение  $\chi^2 = 48,349$  (при уровне значимости  $p < 0,0001$ ); коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  соответствовали средней степени правдоподобия. Коэффициент Wald равнялся 7,3574, данный признак был информативен и достоверен ( $p = 0,0067$ ). Расчет отношения шансов также установил, что признак имеет хорошую прямую связь с морфологической структурой опухолей ЩЖ с достоверной статистической значимостью связи между оцениваемым параметром и диагнозом при уровне значимости  $p > 0,05$ .

Проведенный на основании этих параметров ROC-анализ (Рисунок 54) показал, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ является тестом хорошего качества ( $AUC = 0,836 \pm 0,0355$ ). Другие статистические показатели также оказались достаточно высокими (Таблица 34), но значительно уступали дифференциально-диагностическим параметрам другой пары «коллоидный зоб – рак ЩЖ».

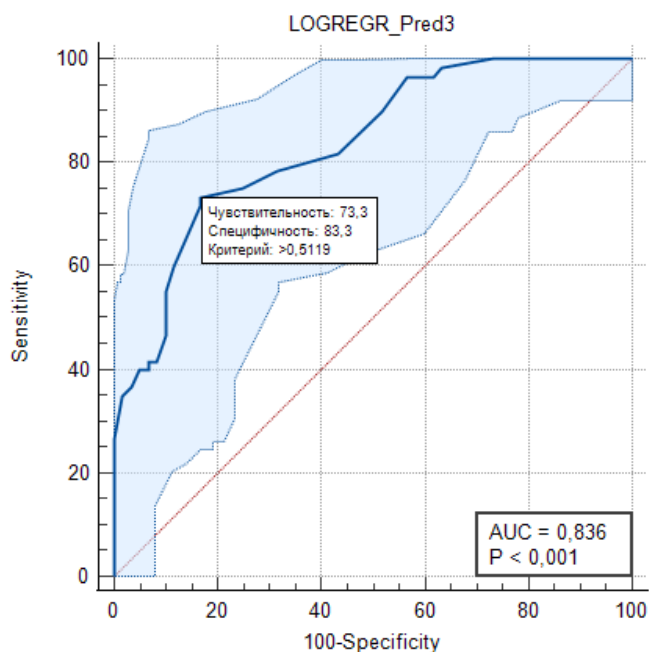


Рисунок 54 – ROC-кривая признака «микрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при опухолях ЩЖ

Таблица 34 – Показатели ROC-анализа признака «микрокальцификация» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при опухолях ЩЖ

Показатели	Значение	95% ДИ
AUC	0,836± 0,0355	0,757 – 0,897
J	0,56667	0,6773 – 0,8166
Se	73,33	60,3 – 83,9
Sp	83,33	71,5 – 91,7
+LR	4,40	2,45 – 7,91
–LR	0,32	0,21 – 0,49
+PV	81,5	71,08 – 88,8
–PV	75,8	66,9 – 82,8

На основании ROC-анализа можно утверждать, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при подозрении на рак ЩЖ является предиктором с очень высокими (критериальными) положительными прогностическими показателями.

### **5.3. Оценка значимости признака «макрокальцификаты» при использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score**

Особое внимание специалистов к «микрокальцификатам» связано с тем, что их считают «меткой» злокачественных изменений в узлах ЩЖ. Вместе с тем в ходе исследования «микрокальцификаты» были отмечены лишь в 14,22% протоколов УЗИ (глава 3), в то же время «макрокальцификаты» были выявлены в 38,39% протоколов УЗИ. Это отражает общую тенденцию, поскольку именно крупные и средние кальцификаты встречаются с большей частотой, чем «микрокальцификаты». Причем они встречаются как в узлах коллоидного зоба, так и в опухолях ЩЖ различного морфологического строения. Необходимо отметить, что статистические данные о частоте выявления «кальцификатов» различного размера в современной медицинской литературе единичны. Оценку «кальцификатов» различного размера в системе TI-RADS проводили несколько исследователей [125, 109]. Шкала McGill Thyroid Nodule Score+ с этой стороны исследователями не анализировалась. В связи с этим представляет научный

и практический интерес изучение признака «макрокальцификаты» и его диагностической значимости в структуре шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ [44].

На этапе корреляционного анализа признак «макрокальцификаты» («средние и крупные кальцификаты») показал свою значимость только при узловом коллоидном зобе, хотя корреляция с диагнозом была слабой. При аденомах ЩЖ показатели приближались к 0, а при раке ЩЖ была установлена незначимая обратная связь. При применении логистической регрессии в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» на этапе полной подгонки модели параметры оказались высокими: распределение  $\chi^2 = 70,702$  (при  $p < 0,0001$ ), коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  указывали на высокую степень правдоподобия, они были значимо выше параметров в системе TI-RADS. А вот коэффициент Wald равнялся 1,7284, то есть данный признак был малоинформативен и недостоверен ( $P = 0,1886$ ).

Расчет отношения шансов показал, что изучаемый параметр имеет слабую прямую связь с характером патологии и низкую достоверную статистическую значимость связи между признаком и морфологическим диагнозом.

ROC-анализ продемонстрировал, что признак «макрокальцификаты» шкалы является критерием «хорошего» качества ( $AUC_{\text{McGill Thyroid Nodule Score+}} = 0,821 \pm 0,0400$ ; 95% ДИ = 0,750–0,878). При этом другие параметры, полученные при ROC-анализе (индекс Юдена, чувствительность, специфичность и другие), оказались достаточно посредственными, но превосходили параметры признака в системе TI-RADS ( $AUC_{\text{TI-RADS}} = 0,783 \pm 0,0389$ , 95% ДИ = 0,709–0,846). Причиной этого, вероятно, явилось то, что «макрокальцификаты» были выявлены у 43,33% пациентов с аденомами ЩЖ и у 46,15% – с коллоидным зобом.

При применении логистической регрессии в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» признак «макрокальцификаты» имел отличные первичные показатели, в частности распределение  $\chi^2 = 187,193$  (при уровне значимости  $p < 0,0001$ ); коэффициенты Cox&Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2 (= 0,9613)$  указывали на высокую степень правдоподобия. Коэффициент Wald был 2,8032 ( $p = 0,0941$ ), что говорило о том, что признак информативен. При расчете отношения шансов (Таблица 35) было

установлено, что признак «макрокальцификаты» имеет выраженную обратную связь с диагнозом рак ЩЖ.

Таблица 35 – Отношения шансов (odds ratios) и 95%-ный доверительный интервал шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ и признака «макрокальцификаты» при коллоидном зобе и раке ЩЖ

Переменные	Отношения шансов	95% ДИ
McGill Thyroid Nodule Score	4,0813	1,5961 to 10,4362
Макрокальцификаты	0,0547	0,0018 to 1,6417

Данные ROC-анализа свидетельствовали о высоком значении признака при дифференциальной диагностике рака ЩЖ и коллоидного зоба. Модель была создана на основании данных о 151 пациенте с коллоидным зобом и раком ЩЖ. По данным ROC-анализа признак «макрокальцификаты» при подозрении на рак ЩЖ в группе пациентов с узловыми образованиями ЩЖ имеет отличное качество ( $AUC = 0,998 \pm 0,00153$ ; 95% ДИ = 0,972–1,000) с высокими специфичностью (99,70%) и чувствительностью (92,43%). Наличие «макрокальцификатов» чаще всего указывает на длительный дегенеративно-дистрофический процесс в узлах ЩЖ, что более характерно для узлового коллоидного зоба, чем для рака ЩЖ. Признак можно считать предиктором отрицательного значения с высокими прогностическими показателями, он имеет диагностический вес как признак «микрокальцификаты», но с отрицательным значением.

Завершающим этапом оценки признака «макрокальцификаты» шкалы McGill было определение его значимости при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ (аденом и рака ЩЖ). Базой для создания модели были протоколы УЗИ 120 больных (60 с аденомами ЩЖ и 60 с раком ЩЖ). На основании Overall Model Fit анализируемых групп пациентов можно утверждать, что первичные показатели умеренные со средней степенью правдоподобия. Логистическая регрессия установила, что изучаемый показатель шкалы является достаточно информативным (коэффициент Wald = 5,2960). А расчет odds ratios выявил слабую прямую связь признака с морфологической структурой опухолей ЩЖ

с достоверной значимостью связи (Таблица 36). Проведенный ROC-анализ показал, что признак «макрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ является тестом «хорошего» качества ( $AUC = 0,826$ ), превосходящим по своим параметрам показатели этого УЗИ-признака в системе TI-RADS (Рисунок 55). Другие статистические показатели также оказались достаточно высокими (Таблица 37).

Таблица 36 – Отношения шансов (odds ratios) и 95%-ный доверительный интервал шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ и признака «макрокальцификаты» при опухолях ЩЖ (аденомы и рак)

Переменные	Отношения шансов	95% ДИ
McGill Thyroid Nodule Score	1,3152	1,1750 to 1,4721
Макрокальцификаты	0,3311	0,1292 to 0,8488

Таблица 37 – Показатели ROC-анализа признака «макрокальцификация» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при опухолях ЩЖ

Показатели	Значение	95% ДИ
AUC	0,826± 0,0365	0,746 – 0,889
J	0,5167	0,4673 – 0,7416
Se	83,33	77,4 – 95,2
Sp	63,33	49,9 – 75,4
+LR	2,41	1,71 – 3,40
-LR	0,18	0,089 – 0,38
+PV	70,7	63,0 – 77,3
-PV	84,4	72,5 – 91,8



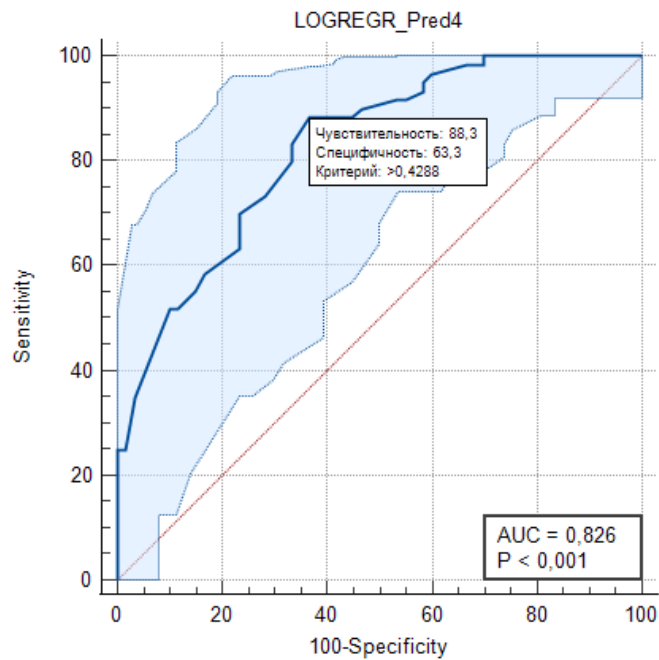


Рисунок 55 – ROC-кривая признака «макрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при опухолях ЩЖ

На основании ROC-анализа можно утверждать, что параметр шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ «макрокальцификаты» при дифференциальной диагностике опухолей является предиктором с умеренными позитивными прогностическими показателями: хорошей чувствительностью – 83,33% и низкой специфичностью – 63,33%. Поэтому при учете признака возможны ошибки в дифференциальной диагностике, прежде всего гипердиагностического плана.

Таким образом, при проведении ROC-анализа признаков «микрокальцификаты» и «грубые кальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ были получены противоречивые данные. В частности, в шкале MTNS «микрокальцификаты» неинформативны при доброкачественных узловых образованиях ЩЖ и одновременно являются наиболее значимыми критериями при раке ЩЖ. Показатель «макрокальцификаты» показал себя отличным критерием в дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ, при этом продемонстрировав недостоверные и сомнительные результаты во всех остальных сравниваемых группах пациентов в первую очередь за счет низкой специфичности (Рисунок 56). Так же, как и при системе TI-RADS, наибольшие сложности возникают при рассмотрении пар «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» и «аденомы ЩЖ – рак ЩЖ».

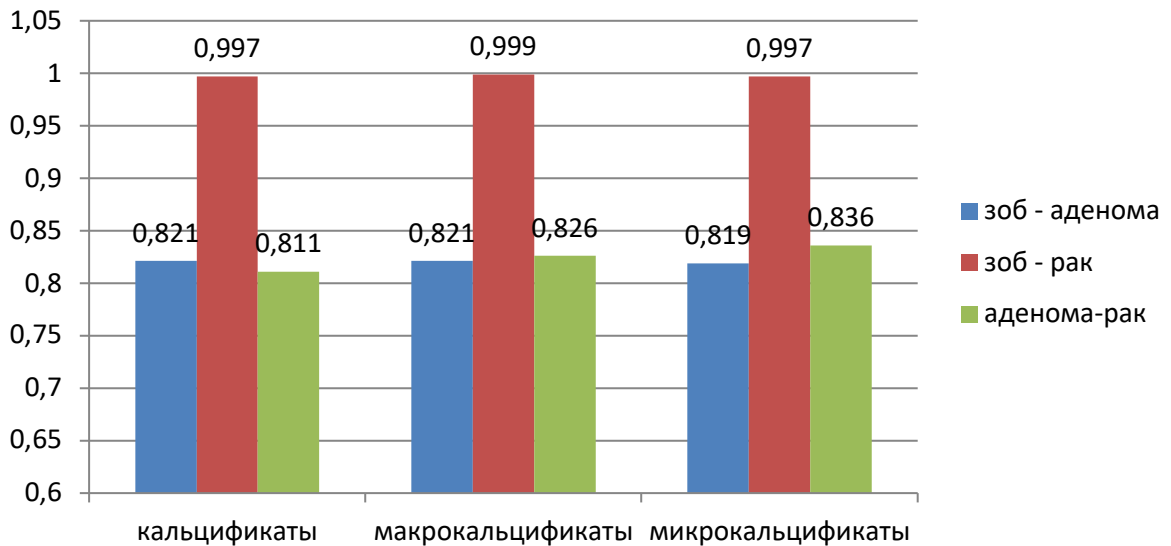


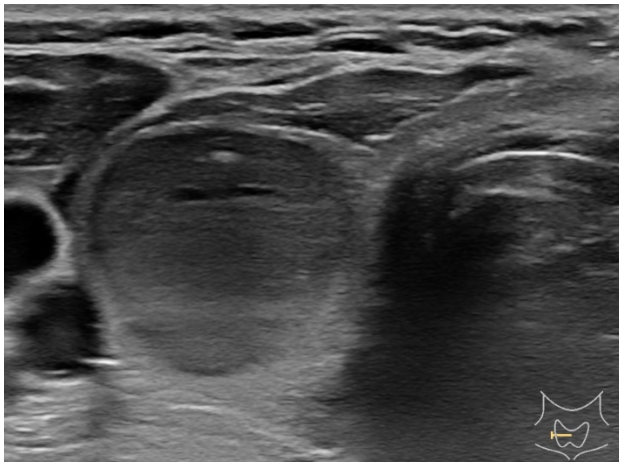
Рисунок 56 – Диагностический потенциал параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ «кальцификаты», «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» на основании ROC-анализа

В качестве иллюстрации сложности трактовки параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ приводим клиническое наблюдение.

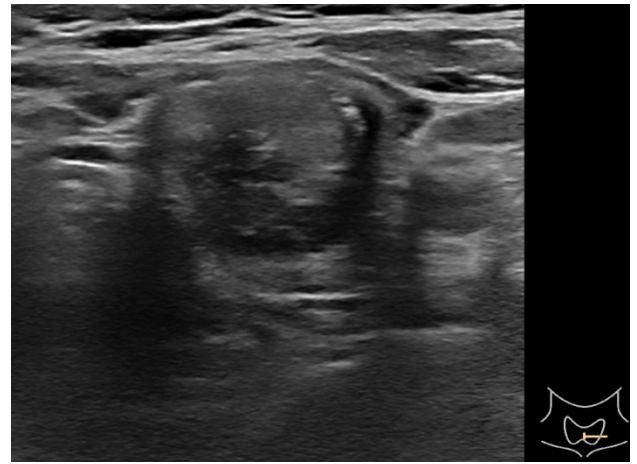
Клиническое наблюдение. Больная (0 баллов по шкале McGill Thyroid Nodule Score) Г., 46 лет (1 балл). Диагноз: «Многоузловой зоб. Эутиреоз. Ожирение. Миома матки (FIGO 4 тип)». Находилась на лечении в хирургическом отделении АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР с 4 мая по 10 мая 2023 года. При поступлении жалоб нет. Визуально ЩЖ не увеличена, мягкая (0 баллов), пальпаторно узлы не определяются (0 баллов). Из анамнеза выявлено отсутствие онкопатологии у родственников (0 баллов) и эпизодов воздействия ионизирующей радиации (0 баллов). Узлы в ЩЖ выявили 4 года назад при профилактическом выполнении УЗИ в рамках общей диспансеризации. По выявлении узлов эндокринолог дополнительное исследование и лечение не назначал. За время наблюдения был отмечен рост узлов (2 балла). По данным лабораторного обследования: содержание тиреоглобулина в сыворотке крови – 18,3 нг/мл (0 баллов), ТТГ – 1,84 мМЕд/л (норма – 1 балл), свободного Т4 – 1,23 нг/дл (норма – 0,80–2,10), свободного Т3 – 3,35 пг/мл (норма – 2,43–3,98), АТ к ТГ – 12,0 МЕ/мл (норма 0–115), АТ к ТПО – 9,52 МЕ/мл (норма 0–34), кальцитонина – 8,3 нг/л. Общий анализ крови: эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $7,1 \times 10^9/л$ , гемоглобин –

139 г/л, тромбоциты –  $410 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза крови – 6,46 ммоль/л (норма – 4,11–5,89), гликированный гемоглобин – 5,3%, инсулин – 18,2 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9), холестерин – 6,32 ммоль/л (норма 0–5,2) .

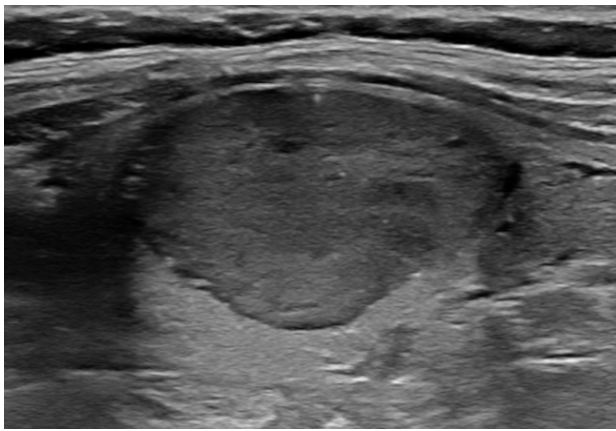
УЗИ органов шеи (Рисунок 57, а–г). Щитовидная железа расположена типично. Перешеек шириной 4 мм. Размеры правой доли:  $18 \times 21 \times 50$  мм (объем  $9,5 \text{ см}^3$ ). Размеры левой доли:  $20 \times 23 \times 48$  мм (объем  $11,0 \text{ см}^3$ ). Суммарный объем железы  $20,5 \text{ см}^3$ . В нижнем сегменте правой доли узел пониженной эхогенности (1 балл), относительно однородный, размерами  $12 \times 17 \times 21$  мм (2 балла), с ровными, нечеткими контурами, «ширина > высоты» (0 баллов), со смешанным типом кровотока (1 балл), кальцификаты не определяются (0 баллов). TI-RADS4. В верхнем сегменте правой доли узел пониженной эхогенности (1 балл), относительно однородный, размерами  $8 \times 10 \times 10$  мм (2 балла), с неровными, нечеткими контурами, «ширина > высоты» (0 баллов), с периферическим типом кровотока (0 балл), кальцификаты не определяются (0 баллов). TI-RADS4. В среднем сегменте левой доли узел пониженной эхогенности (1 балл), выражено неоднородный, с жидкостным компонентом, размерами  $12 \times 15 \times 16$  мм (1 балл), с неровными, четкими контурами, «ширина < высоты» (1 баллов), с хаотичным смешанным кровотоком (1 балл), с гиперэхогенными включениями (макрокальцификаты (1 балл) и микрокальцификаты (2 балла)), с ослабленным кровотоком (0 баллов). TI-RADS5. В 2 мм от описанного узла каудально гипоэхогенный узел (1 балл) с нечеткими неровными контурами  $8 \times 8 \times 9$  мм (0 баллов) с нечеткими, неровными контурами, «ширина < высоты» (1 баллов), с ослабленным кровотоком (0 баллов). TI-RADS3. Вне узлов ткань однородна, обычной эхогенности. С обеих сторон по ходу сосудисто-нервных пучков несколько лимфоузлов до  $14 \times 4$  мм с сохраненной дифференцировкой (1 балл). Согласно протоколу системы TI-RADS, рекомендовано выполнение ТАПБ.



а



б



в



г

Рисунок 57 – УЗИ щитовидной железы пациентки Г. В-режим:  
 а – поперечный скан правой доли; б – поперечный скан левой доли;  
 в – продольный скан правой доли; г – продольный скан левой доли.  
 В обеих долях узловые образования с различными ультразвуковыми признаками

Выполнено ТАПБ под контролем УЗИ. Цитологическое исследование материала (№ 628-2/23 629-4/23): правая доля – поражение клеток Гюртля (2 балла), подозрение на неоплазию (3 балла), признаки атипии (4 балла), подозрение на малигнизацию (7 баллов). Заключение: вероятно фолликулярная опухоль (атипичная аденома из клеток Гюртля? С-г?). Подозрение на папиллярную карциному? (фолликулярный вариант). Bethesda V. Левая доля – поражение клеток Гюртля (2 балла), подозрение на неоплазию (3 балла), признаки атипии (4 балла), подозрения на малигнизацию нет (0 баллов). Заключение: Вероятно фолликулярная опухоль (аденома?) Bethesda IV.

При расчетах по шкале McGill Thyroid Nodule Score: узел правой доли – 23 балла (риск малигнизации >95%): клинические и лабораторные признаки – 2 балла, ультразвуковые признаки – 5 баллов, цитологические признаки – 16 баллов. Узел левой доли – 21 балл (риск малигнизации 92%): клинические и лабораторные признаки – 2 балла, ультразвуковые признаки – 10 баллов, цитологические признаки – 9 баллов.

Операция (тиреоидэктомия, 4 мая 2023 года). Кожный разрез над яремной вырезкой. Короткие мышцы шеи разведены. Ревизия: левая доля щитовидной железы 15×20×40 мм, мягкая, в среднем сегменте доли узел каменистой плотности (2 балла) 10×15 мм. Правая доля 15×20×45 мм, мягкая, в нижнем сегменте эластичный узел (0 баллов) до 20 мм в диаметре (Рисунок 58, а). Перешеек рассечен. Левая доля выделена с визуализацией возвратного нерва и околощитовидных желез, удалена полностью. На разрезе узел в левой доле плотный, ткань не выбухает, желтого цвета, с выраженной кальцинированной капсулой белого цвета (Рисунок 58, б). С учетом оценки по шкале McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS) решено выполнить тиреоидэктомию. Произведены выделение и удаление правой доли щитовидной железы полностью. На разрезе узел в правой доле мягкий, ткань выбухает, серого цвета, с тонкой капсулой. (Рисунок 58, в). При ревизии паратрахеальной клетчатки обнаружены 2 лимфатических узла до 5 мм, мягких, без признаков метастазирования. Произведено удаление клетчатки шеи с лимфоузлами 6 коллектора. Дренажное дренирование зоны операции. Послойный шов раны.



а



б



в

Рисунок 58 – Операционный макропрепарат пациентки Г.:

а – удаленная щитовидная железа;

б – правая доля щитовидной железы с узлом (TI-RADS4. Bethesda V);

в – левая доля щитовидной железы с узлом (TI-RADS5. Bethesda IV)

Патоморфологическое заключение (№17668-82/23): 1. Левая доля – неинкапсулированный папиллярный рак с прорастанием в окружающие мягкие ткани и метастазом в лимфоузел. 2. Правая доля – фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала с подозрением на капсулярную инвазию. 3. Лимфатический узел с метастазом папиллярного рака. Заключение: папиллярный рак, классический вариант (узел до 2 см) C73, pT3.pN1M0.

Таким образом, учет ультразвуковых признаков позволил более правильно оценить характер патоморфологических изменений в узлах правой (TI-RADS4)

и левой (TI-RADS5) долей ЩЖ, что подтвердилось затем при патоморфологическом исследовании.

### Заключение

Основной задачей современных диагностических систем является выбор обоснованной тактики как на этапе диагностики, так и на этапе выбора вариантов лечения. Все они строятся на предварительных данных различного плана. Одни из них, такие как TI-RADS, имеют целью формирование показаний для дальнейшего диагностического шага. Другие, такие как McGill Thyroid Nodule Score+, направлены на конечный результат – выбор наиболее оптимальной лечебной тактики. В отличие от сугубо «ультразвуковой» TI-RADS шкала McGill оперирует широким набором параметров различного плана. Несмотря на большое число параметров, шкала не всегда эффективна, что заставляет исследователей ее совершенствовать и адаптировать, это касается и авторов TI-RADS. В числе параметров, общих для системы TI-RADS и шкалы McGill, особое место занимают «кальцификаты» различного размера. Таким образом, авторы системы и создатели шкалы считают параметры «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» одними из наиболее значимых.

При выполнении исследования было отмечено, что создатели шкалы по-разному относятся к крупным кальцификатам и микрокальцификатам, считая последние одним из наиболее достоверных признаков рака ЩЖ. По балльной оценке они значимо уступают морфологическим параметрам, однако при наличии всех ультразвуковых признаков суммарный их балл гарантирует при отрицательных значениях всех остальных показателей вероятность наличия рака ЩЖ в 71%, что говорит о важности УЗИ как метода диагностики узловых патологий ЩЖ. При сравнительном изучении в группах больных «микрокальцификаты» являются наиболее вероятным маркером злокачественных изменений в узлах ЩЖ. В то же время «макрокальцификаты» и объединенный параметр «кальцификаты» чаще указывают на длительный дегенеративно-

дистрофический процесс, в большей степени характерный для доброкачественной патологии ЩЖ.

Сравнительный анализ результатов логистической регрессии изучаемых признаков системы TI-RADS и параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ показал, что система лучше работает при опухолевой патологии, а параметры шкалы имеют более высокие показатели AUC при дифференциальной диагностике коллоидного зоба. Наиболее низкие показатели чувствительности и специфичности получены при дифференциальной диагностике доброкачественной патологии (коллоидного зоба и аденом), причем шкала зарекомендовала себя более достоверной и правдоподобной.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ультразвуковой диагностики очаговой патологии ЩЖ до сих пор не потеряли своей актуальности. Появление новых, высокоэффективных аппаратов и новых опций позволило решить ряд вопросов раннего выявления опухолевой патологии ЩЖ. Вместе с тем на практике возникает много сложных и спорных клинических случаев, которые ставят перед специалистами УЗИ и клиницистами задачи, решение которых требует привлечения дополнительных ресурсов. Разработка современных высокотехнологичных способов диагностики опухолей ЩЖ ведется морфологами, генетиками и биохимиками. Из методов лучевой диагностики наилучшие возможности при узловой патологии ЩЖ имеет УЗИ. В последние годы удалось значительно уменьшить влияние субъективизма, присущего методу, за счет создания систем комплексной оценки признаков, что окончательно вылилось в разработку систем стратификации риска рака ЩЖ. Часть систем работает только с «образами» (изображениями УЗИ), в частности система TI-RADS. Другие системы включают в себя оценку УЗИ-паттернов, используя их наряду с данными других методов исследований (шкала McGill Thyroid Nodule Score+ MTNS). К числу наиболее «узнаваемых» УЗИ-признаков, которые используют все современные диагностические модели, относятся кальцификаты узлов ЩЖ, выявляемые на УЗИ-аппаратах любого класса. Отношение у специалистов к этому проявлению патологических процессов неоднозначно, но мнение, что это – итог грубых деструктивно-дегенеративных процессов, никто не оспаривает. Часто кальцификация присутствует в опухолях, в том числе и в опухолях ЩЖ. Поэтому в большинстве диагностических систем кальцификаты считают основанием для углубленных исследований с позиции онкологической настороженности. В то же время кальцификаты достаточно разнородны по своему строению, размерам, темпам развития. Несмотря на большое число научных работ о кальцификатах узлов ЩЖ, сохраняются противоречия в их оценках, а доказательная составляющая часто носит чисто описательный характер.

Все вышесказанное определило *цель исследования* – изучить диагностическое значение ультразвукового признака «кальцификация» узлов щитовидной железы, используемого современными диагностическими системами.

Для достижения цели планировалось решить следующие *задачи*:

1. Провести структурный анализ ультразвукового признака «кальцификация» очаговых образований щитовидной железы.

2. Изучить прогностическое значение признака «кальцификация» в рамках системы стратификации риска TI-RADS.

3. Проанализировать диагностический потенциал ультразвукового признака «кальцификация» в шкале McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS).

Для решения поставленных задач были проанализированы результаты обследований 211 пациентов с узловой патологией ЩЖ, которые проходили обследование и были оперированы в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

Отбор пациентов для исследования осуществлялся на основании критериев включения. Критериями включения считали зафиксированный в истории болезни факт наличия узлового заболевания ЩЖ (узловой коллоидный зоб, аденома ЩЖ или рак ЩЖ) с патоморфологическим подтверждением, наличие протоколов УЗИ и цитологического исследования, наличие в истории болезни фактической и анамнестической информации о пациенте, результаты лабораторных исследований (уровни ТТГ, свободных Т3 и Т4, тиреоглобулина). Также были определены критерии исключения, к которым были отнесены нарушения в описания протоколов УЗИ и морфологических исследований. В итоге для проведения исследования были отобраны 211 клинических случаев, в которых при патоморфологических исследованиях были установлены узловой коллоидный зоб (91 человек), аденома ЩЖ (60 человек) и рак ЩЖ (60 человек). Информация, полученная из историй болезней и амбулаторных карт, заносилась в базу данных для дальнейшей статистической обработки и анализа.

Работа планировалась в первую очередь для проведения сравнительной оценки существующих методик диагностики узловой патологии ЩЖ. Но поскольку система TI-RADS оценивает лишь результаты динамического УЗИ и соноэластографии, а шкала MTNS заключается в балльном расчете информации многих методов исследования, объединяющим моментом явились некоторые УЗИ-признаки, используемые обеими методиками. Наиболее «ярким» из упомянутых УЗИ-признаков являются «кальцификаты» различного строения и размера, в отношении наличия которых чаще всего мнения специалистов совпадают. Проведению математического анализа фактического материала предшествовали анализ и систематизация очаговых образований ЩЖ, в том числе и кальцинированных, с акцентом на морфологическое строений узлов ЩЖ.

При оценке «кальцификатов» ЩЖ исходили из их гиперэхогенности и наличия акустической тени. Но, как было установлено, гиперэхогенность может быть проявлением диффузных изменений в ЩЖ, и не все узлы с повышенной эхогенностью дают акустическую тень. По данным анализа изображений гиперэхогенные узлы ЩЖ составляют 3,8%, все они оказались доброкачественными. Кальцификаты различных размеров и строения были выявлены у 111 пациентов (52,61%). Исходя из оценки изображений УЗИ была разработана и выполнена систематизация кальцифицированных узлов ЩЖ. Согласно ей кальцификаты бывают единичные и множественные.

Следующая градация – «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» (критерий разделения 1 мм). В ходе исследования микрокальцификаты были выявлены в 14,2% случаев, а макрокальцификаты – в 38,4%. Показательным является их соотношение при фолликулярном коллоидном зобе (соответственно 1,1% и 46,2%) и раке ЩЖ (соответственно 43,3% и 21,7%). Микрокальцификаты по наличию солей кальция можно разделить на истинные кальцификаты («псаммомные тельца», стромальный кальциноз и эктопическое костеобразование) и псевдокальцификаты (УЗИ-артефакты: эффект «хвоста кометы» и эффект усиления эхосигнала на границе коллоида различной плотности).

Макрокальцификаты по степени отложения солей кальция бывают изолированными (полное замещение узла, «кальцифицированное пятно») и частичные. Частичные макрокальцификаты можно разделить на центральные (внутриузловые), периферические (пограничные, краевые) и смешанные. Центральные макрокальцификаты подразделяются на грубые (массивные), фрагментарные и крапчатые. Периферические макрокальцификаты бывают сплошные (ободковые, «яичная скорлупа»), прерывистые (серповидные, неполные, фрагментированные и крапчатые) и нерегулярные (хаотичные, многослойные, толстые и краевые). Смешанные макрокальцификаты можно разделить на фрагментированные и грубые. На основании анализа УЗИ-паттернов, сопоставления их с результатами хирургического лечения и данными патоморфологического исследования была дана предварительная оценка степени важности градаций и сформулирована возможная лечебно-диагностическая тактика при их выявлении.

На основании систематизации УЗИ-изображений был выполнен анализ их оценки системой TI-RADS с акцентом на выявленные кальцификаты. Согласно системе TI-RADS гиперэхогенные узлы и «малые» признаки (макрокальцинаты) относятся к TI-RADS3, хотя гиперэхогенные локальные структуры выявляются и на изображениях TI-RADS2. При рассмотрении паттернов к категории TI-RADS2 были отнесены 24,6% узлов ЩЖ, к категории TI-RADS3 – 9,0%, к категории TI-RADS4 – 56,9%, к категории TI-RADS5 – 9,5%. Было установлено, что УЗИ-признаки имеют различное диагностическое значение, зависящее в первую очередь от морфологического строения узла ЩЖ. Для оценки волатильности УЗИ-признаков TI-RADS при выявлении узловой патологии ЩЖ применяли корреляционный анализ (τКендалла). Было установлено, что количество значимых корреляций, их направленность и сила связей варьируются в зависимости от морфологии узла ЩЖ. Расчет матриц корреляций показал, что приоритет при оценках изображений УЗИ чаще всего имели комбинации признаков.

По данным разброса корреляций признак «высота > ширины» имел патогномоничное значение только в группе пациентов с раком ЩЖ

( $\tau$ Кендалла = 0,510878 (средняя корреляция)). Признак «эхогенность» был значим при доброкачественной патологии. В числе «ключевых» УЗИ-признаков установлены «макрокальцификаты» с креном на доброкачественность узла ЩЖ ( $p = 0,039537$ ). Признак «микрокальцификаты» ( $p = 0,020209$ ) по своей значимости в предсказании рака ЩЖ уступал лишь параметру формы («высота > ширины»). Однако корреляция между признаками была слабой, что указывало на отсутствие «шаблонов паттернов» и риск ошибок при изолированной оценке отдельных признаков. Оценка суммарного признака «кальцификация» (макрокальцификаты + микрокальцификаты) по данным многомерной регрессии показала, что он не являлся достоверным критерием морфологической доброкачественности узлов ЩЖ.

Для определения значения признака «кальцификация» на основе связи с другими признаками системы TI-RADS использовали логистическую регрессию (ROC-анализ). Сравнение параметров у пациентов узловым коллоидным зобом и аденомами ЩЖ показало, что изолированная оценка признака (коэффициент Wald = 0,7555) уступает системе TI-RADS (коэффициент Wald = 28,9571), а статистически значимые различия по этому признаку в паре «коллоидный зоб – аденома ЩЖ» отсутствуют. ROC-анализ установил, что «кальцификацию» можно считать тестом хорошего качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб – аденома}} = 0,785$ ), то есть, несмотря на большое число истинных ответов, специалистами УЗИ было сделано значительное число ложных заключений. При оценке значимости признака в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» ROC-анализ показал, что УЗИ-признак «кальцификация» имеет важное дифференциально диагностическое значение. Он является тестом отличного качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб–рак}} = 0,956$ ), поэтому при выявлении «кальцификатов» выполнение ТАПБ абсолютно показано для исключения рака ЩЖ. Оценка значимости признака в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» показала среднюю степень правдоподобия, он был малоинформативен с низкой достоверностью (коэффициент Wald = 0,5346). Расчет AUC показал, что при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ признак «кальцификация» является тестом хорошего качества ( $AUC_{\text{аденома – рак}} = 0,860$ ). Таким образом,

выявление признаков кальцификации в узлах ЩЖ должно настораживать в отношении наличия опухоли ЩЖ, хотя данный признак нельзя считать достоверным маркером характера патологии.

Анализ диагностической возможности признака «микрокальцификаты» (корреляционный анализ) показал, что сила связи данного признака имела различную направленность и вариативные цифровые значения в различных группах узловых образований ЩЖ. При коллоидном узловом зобе была установлена слабая обратная корреляция ( $\tau$ Кендалла =  $-0,040442$ ), при аденоме ЩЖ – слабая прямая корреляционная связь ( $\tau$ Кендалла =  $0,188126$ ). При оценке признака «микрокальцификаты» при раке ЩЖ была установлена прямая корреляционная связь средней силы между признаком и наличием опухоли ( $\tau$ Кендалла =  $0,3273473$ ), что уступало лишь признакам «высота > ширины» и «патологическая лимфаденопатия».

Опосредованная связь признака «микрокальцификаты» с морфологией узловых образований ЩЖ оценивалась посредством применения логистической регрессии. Анализ случаев узлового коллоидного зоба и аденом установил, что признак «микрокальцификаты» при диагностике доброкачественных узлов ЩЖ является тестом среднего качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-аденома}} = 0,712$ ) и с большим сомнением может быть применен в дифференциации узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ. ROC-анализе показал, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» системы TI-RADS является предиктором рака ЩЖ с высокими прогностическими возможностями, он имеет отличное качество ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-рак}} = 0,968$ ), высокую специфичность (98,90%) и умеренную чувствительность (86,67%). При дифференциальной диагностике аденом и рака ЩЖ признак оказался критерием высокого качества (специфичность – 95,00%), чувствительность – 78,33%), но менее эффективным, чем в паре «коллоидный зоб – рак» ( $AUC_{\text{аденома-рак}} = 0,894$ ).

«Макрокальцификаты» значительно чаще, чем «микрокальцификаты», выявляются в узлах ЩЖ различного размера и морфологического строения. При корреляционном анализе во всех изучаемых группах пациентов имела место прямая сила корреляционной связи признака: при узловом коллоидном зобе она

была максимальной ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,1292233$ ; слабая сила связи). При аденомах ЩЖ она была ниже ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,061606$ ), при раке ЩЖ корреляционная связь практически отсутствовала ( $\tau_{\text{Кендалла}} = 0,003317$ ), хотя «макрокальцификаты» были выявлены у 21,67% пациентов с раком ЩЖ.

При использовании логистической регрессии были установлены низкая степень правдоподобия, неинформативность и малая достоверность признака в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» (коэффициент Wald = 0,6762). ROC-анализ показал, что при доброкачественных узлах ЩЖ «макрокальцификаты» являются тестом лишь среднего качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-аденомы}} = 0,783$ ). При оценке значения признака системы TI-RADS «макрокальцификаты» при диагностике коллоидного зоба и рака ЩЖ было установлено, что признак информативен, но недостаточно достоверен. Также он имеет обратную связь с диагнозом рак ЩЖ, то есть «макрокальцификаты» чаще сопутствуют доброкачественным процессам и отражают дегенеративно-дистрофические и инволюционные изменения. По итогам ROC-анализа признак является тестом отличного качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-рак}} = 0,968$ ), при выявлении его в первую очередь следует предполагать доброкачественные узлы, но макрокальцификаты могут быть и при раке ЩЖ. При дифференциальной диагностике аденом и рака ЩЖ были получены неоднозначные данные. Расчеты показали, что признак, описываемый в системе TI-RADS, статистически значим, но с отрицательной оценкой. При выявлении опухолей ЩЖ он является тестом хорошего качества ( $AUC_{\text{аденома-рак}} = 0,876$ ), но со слабыми возможностями (чувствительность = 67,33%, специфичность = 83,33%) в дифференциации опухолей. То есть сам факт выявления макрокальцификата не дает возможность уверенно говорить о вероятной морфологической природе очагового образования ЩЖ.

Таким образом, при оценке признака «кальцификация» и его градаций, которыми оперирует система TI-RADS, были получены данные, говорящие о их важности в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ, в первую очередь узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ. Однако при дифференциальной

диагностике опухолей аденом ЩЖ и рака ЩЖ признаки менее чувствительны и специфичны.

Задачей системы TI-RADS является не постановка предварительного диагноза, а определение показаний к ТАПБ, она ориентирована на врачей лучевой диагностики, в первую очередь первичного амбулаторного звена. Однако информация о пациентах нужна в первую очередь клиницистам (эндокринологам, хирургам, онкологам). Они учитывают данные УЗИ, но выбирают тактику на основании комплекса исследований. Создание интегральных систем позволило учесть много разнообразных факторов, имеющих различное диагностическое значение. Одной из таких систем является многокомпонентная балльная шкала McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS), учитывающая демографические, ультразвуковые, цитологические, лабораторные и клинические критерии. Шкала MTNS, как и система TI-RADS, использует данные УЗИ-паттерна, в том числе и признаки «микрокальцификаты» и «грубые» кальцификаты. Для оценки значимости признаков в рамках этой диагностической шкалы был проведен анализ клинического материала.

Анализ параметров «клинические и лабораторные данные» шкалы показал, что гендерный, возрастной и анамнестический компоненты были незначимы. При осмотре и пальпации узлы ЩЖ выявлены в 81,51% случаев, в том числе при раке ЩЖ – в 98,33%. При раке ЩЖ узлы каменистой или костной плотности были выявлены в 78,33% случаев. Оценка лабораторных показателей (уровней ТТГ и ТГ) показала, что достоверные отличия в группах отсутствуют ( $p = 0,0943$ ).

При изучении параметрических данных узлов ЩЖ максимальный диаметр узловых образований ЩЖ составил  $2,29 \pm 1,07$  см, при этом размеры узлового коллоидного зоба были самыми высокими ( $2,65 \pm 1,14$  см), при опухолях ЩЖ размеры были меньше, однако достоверные отличия в группах больных отсутствуют ( $p = 0,2562$ ). При оценке роста узловых образований ЩЖ как в группе с увеличением размеров на 10%, так и в группе с увеличением размеров на 30% отличия были достоверными. У опухолей параметры роста были более высокими. Общая тенденция к росту была больше выражена при раке ЩЖ (в сравнении



с коллоидным зобом –  $\chi^2 = 18,308$  ( $p < 0,0001$ ). Достоверные отличия не выявлены при изучении признаков «пониженная эхогенность» ( $p = 0,0529$ ) и «специфическая лимфаденопатия» ( $p = 0,4458$ ), а признак «высота>ширины» был статистически значим при раке ЩЖ ( $p < 0,0001$ ). Признак «микрокальцификаты» оказался достоверен при раке ЩЖ ( $\chi^2 = 23,854$ ;  $p < 0,0001$ ), а «макрокальци-фикаты» чаще выявлялись при доброкачественных узлах ( $\chi^2 = 6,366$ ;  $p = 0,0116$ ).

По данным цитологического исследования основная часть узлов коллоидного зоба относились к категории Bethesda2 (60,44%), аденом ЩЖ – к Bethesda4 (48,33%), а рака ЩЖ – к Bethesda5 и Bethesda6 (53,33%). Была получена хорошая сопоставимость критериев системы Bethesda с критериями шкалы MTNS, особенно в группе больных с раком ЩЖ.

По итогам исследования пациенты с узловым зобом «набрали» от 2 до 11 баллов. Распределение баллов у пациентов с аденомами ЩЖ было более неопределенным – от 4 до 28 баллов. В группе с раком ЩЖ показатели были более высокими – от 12 до 31 балла. При корреляционном анализе при фолликулярном коллоидном зобе при выборе тактики основное значение имели размеры ( $\tau$ Кендалла = 0,418602) и пальпируемость крупных узлов (до 7 см) ( $\tau$ Кендалла = 0,452689). Значимым оказался признак «кальцификация». При аденомах ЩЖ большее значение имели уже данные морфологии: «Атипия» ( $\tau$ Кендалла = 0,547138) и «Подозрение на злокачественность» ( $\tau$ Кендалла = 0,520223). Из УЗИ-признаков значимы были эхогенность ( $\tau$ Кендалла = -0,406347) и «кальцификация». При раке ЩЖ клинические признаки были менее значимы, но выросло значение УЗИ признаков «высота > ширины» ( $\tau$ Кендалла = 0,404337) и «микрокальцификаты» ( $\tau$ Кендалла = 0,342115).

При оценке значимости признака «микрокальцификаты» шкалы MTNS использовали логистическую регрессию. Признак при доброкачественных узлах ЩЖ оказался неинформативен и недостоверен ( $p = 0,7937$ ). При ROC-анализе было отмечено, что признак является тестом хорошего качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-аденомы}} = 0,819$ ) и выше параметров оценки признака в структуре системы TI-RADS.

При оценке признака «микрокальцификаты» в группах пациентов с коллоидным зобом и раком ЩЖ было установлено, что он имеет прямую связь с вероятностью наличия рака ЩЖ со статистически значимой выявленной связью, превосходящей суммарные возможности всей шкалы MTNS. По данным ROC-анализа признак является тестом отличного качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-рак}} = 0,997$ ). Другие показатели ROC-анализа также оказались самыми высокими во всех группах пациентов: чувствительность – 89,13%, специфичность – 99,85%.

В группах пациентов с опухолями ЩЖ показатели подгонки модели были умеренными, при этом признак «микрокальцификаты» имел хорошую прямую достоверную связь с морфологией опухолей ЩЖ. По данным ROC-анализа этот признак при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ является тестом хорошего качества ( $AUC_{\text{аденома-рак}} = 0,836$ ). Другие статистические показатели оказались высокими, но значительно уступали параметрам пары «коллоидный зоб – рак ЩЖ» (чувствительность – 73,33%, специфичность – 83,33%).

«Макрокальцификаты» были визуализированы при УЗИ у 43,33% пациентов с аденомами ЩЖ и у 46,15% – с коллоидным зобом. При оценке признака в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» параметры были значимо выше параметров в системе TI-RADS. У признака была слабая прямая связь с характером патологии с низкой достоверной статистической значимостью связи между этим признаком и морфологическим диагнозом. ROC-анализ показал, что в шкале MTNS признак «макрокальцификаты» является критерием «хорошего» качества ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-аденомы}} = 0,821$ ). Другие параметры оказались достаточно посредственными, в то же время превосходя параметры признака в системе TI-RADS.

При оценке признака в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» первичные показатели указывали на высокую степени правдоподобия, признак был информативен и имел выраженную обратную связь с диагнозом рак ЩЖ ( $\text{odds ratios} = 0,0547$ ). При ROC-анализе признак «макрокальцификаты» при подозрении на рак ЩЖ имел отличное качество ( $AUC_{\text{коллоидный зоб-рак}} = 0,998$ ) с высокими специфичностью (99,70%) и чувствительностью (92,43%). Это говорило о том, что «макрокальцификаты» чаще всего являются итогом

длительного дегенеративно-дистрофического процесса, что более характерно для узлового коллоидного зоба, чем для рака ЩЖ.

В завершение был проведен анализ значимости признака «макрокальцификаты» при дифференциальной диагностике аденом и рака ЩЖ. ROC-анализ показал, что данный признак при диагностике опухолей ЩЖ является тестом «хорошего» качества ( $AUC_{\text{аденома-рак}} = 0,826$ ), превосходящим по своим параметрам показатели этого УЗИ-признака в системе TI-RADS. На основании ROC-анализа можно утверждать, что параметр шкалы MTNS «макрокальцификаты» при дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ является предиктором с умеренными позитивными прогностическими показателями: хорошей чувствительностью – 83,33%, но с низкой специфичностью – 63,33%. Поэтому при его учете возможны ошибки в дифференциальной диагностике, прежде всего гипердиагностического плана.

При проведении ROC-анализа параметров «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» шкалы MTNS+ были получены данные о том, что признак «микрокальцификаты» неинформативен при узловом зобе, но является одним из наиболее значимых критериев при раке ЩЖ. Признак «макрокальцификаты» эффективен при дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ, но недостоверен и сомнителен во всех остальных сравниваемых группах пациентов за счет низкой специфичности. Так же как и при системе TI-RADS, наибольшие сложности возникают при рассмотрении пар «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» и «аденомы ЩЖ – рак ЩЖ».

Несмотря на то, что по балльной оценке УЗИ-признаки уступают морфологическим параметрам шкалы MTNS, их суммарный балл является определяющим при наличии рака ЩЖ в 71% случаев. А признак «микрокальцификаты» является значимым маркером злокачественных изменений в узлах ЩЖ. Сравнительный анализ данных логистической регрессии изучаемых признаков системы TI-RADS и параметров шкалы MTNS показал, что система лучше работает при опухолевой патологии ЩЖ, а параметры шкалы имеют более высокие показатели AUC при дифференциальной диагностике коллоидного зоба.

Наиболее низкие показатели чувствительности и специфичности зарегистрированы при дифференциальной диагностике доброкачественной патологии (коллоидного зоба и аденом), причем шкала зарекомендовала себя более достоверной и правдоподобной.

## ВЫВОДЫ

1. Выявляемые при УЗИ щитовидной железы кальцификаты являются неспецифическим проявлением морфологической перестройки в коллоидных узлах и опухолях ЩЖ, они гетерогенны по строению, форме и размерам.

2. Большая часть узлов ЩЖ с элементами кальцификации, оцениваемых системой TI-RADS, относятся к градациям TI-RADS4 и TI-RADS5. Максимальное значение имеет признак «микрокальцификаты» при дифференциальной диагностике фолликулярного коллоидного зоба и рака ЩЖ (AUC = 0,968).

3. При использовании шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ узлы ЩЖ с микрокальцификатами являются прогностически неблагоприятными с позиции наличия рака ЩЖ (AUC = 0,997), «грубые» кальцификаты имеют умеренные показатели при дифференциации доброкачественных узлов ЩЖ и рака ЩЖ (AUC = 0,821).

4. При сравнительной оценке УЗИ-признаков «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты», используемых системой TI-RADS и шкалой McGill Thyroid Nodule Score+, более высокие диагностические показатели установлены при комплексной технологии, особенно при дифференциальной диагностике рака ЩЖ и фолликулярного коллоидного зоба.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случаях, когда при выполнении УЗИ ЩЖ выявляются очаговые образования с элементами кальцификации, обязательным должно быть их описание с указанием локализации, размеров и особенностей строения.
2. Использование ультразвуковой системы TI-RADS оптимально на этапе амбулаторной диагностики, поскольку она обеспечивает эффективное выявление кальцифицированных узловых образований ЩЖ, требующих уточняющей цитологической диагностики.
3. Использование шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ обосновано на стационарном этапе при формировании лечебной тактики при получении дополнительной информации об особенностях патологии ЩЖ.
4. При сомнительных (Bethesda1, Bethesda3) и доброкачественных (Bethesda2) заключениях цитологического исследования и подозрении на наличие опухоли ЩЖ на основании УЗИ (TI-RADS4-5) показана повторная ТАПБ.
5. При выявлении микрокальцификатов необходимы выполнение ТАПБ и определение в сыворотке крови уровня тиреоглобулина.
6. Выявление истинных кальцификатов в узлах ЩЖ, особенно более 1 см, является показанием для выполнения ТАПБ, поскольку свидетельствует о вероятном наличии опухоли ЩЖ (McGill Thyroid Nodule Score+ (MTNS)).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

T3 – трийодтиронин

T4 – тироксин

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЩЖ – щитовидная железа

ЭД – энергетический доплер

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

АТА – American Thyroid Association (Американская тиреоидологическая ассоциация)

AUC – Area Under Curve (площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций)

ВТА – British Thyroid Association (Британская тиреоидологическая ассоциация)

EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System

ROC – Receiver Operating Characteristic

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS – Thyroid Image Reporting and Data System

TI-RADS K – Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, Ю. К. Пересмотр показаний для биопсии узлов щитовидной железы / Ю. К. Александров, Е. Д. Сергеева, А. Н. Сенча // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174. – № 1. – С. 23–25.
2. Беляков, И. Е. Лимфоаденопатия при патологии щитовидной железы / И. Е. Беляков, Ю. К. Александров, Е. И. Соколова. – Текст : непосредственный // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений : сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. – Рязань, 2017. – С. 34–37.
3. Борсуков, А. В. Анализ американской и Европейской версии Ti-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики / А. В. Борсуков // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 25–28.
4. Гипердиагностика рака щитовидной железы / Д. Г. Заридзе, И. С. Стилиди, А. Д. Каприн, Д. М. Максимович // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21. – № 4. – С. 312–326.
5. Дифференцированный рак щитовидной железы / Д. Г. Бельцевич, А. М. Мудунов, В. Э. Ванушко [и др.] // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 30–44.
6. Заридзе, Д. Г. Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда / Д. Г. Заридзе, Д. М. Максимович, И. С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 589–602.
7. Информативность соноэластографии при дифференциальной диагностике фолликулярного рака щитовидной железы / Л. А. Тимофеева, Т. Н. Алешина, М. Е. Баранова [и др.]. // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 4. – С. 73–78. – URL: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/8>. – Дата публикации : 16.12.2021.
8. Информативность ультразвукового дооперационного исследования в оценке состояния капсулы передней поверхности щитовидной железы при папиллярном раке / В. С. Паршин, А. Д. Каприн, Н. В. Желонкина, В. С. Медведев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 192–198.



9. Камынина, Л. Л. Здоровье щитовидной железы в реалиях больших городов / Л. Л. Камынина // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 84–95.

10. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы: методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики / Е. П. Фисенко, Ю. П. Сыч, Н. В. Заболотская [и др.]. – Москва : Фирма СТРОМ, 2020. – 55 с. – ISBN 978-5-900094-63-2. – Текст : непосредственный.

11. Комплексное применение методов лучевой диагностики в выявлении фолликулярных неоплазий щитовидной железы: ретроспективное когортное исследование / Л. А. Тимофеева, Ю. К. Александров, М. А. Юсова, Т. Н. Алешина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – № 6. – С. 42–58.

12. Кудачков, Ю. А. Патрология человека : (словарь-справочник) / Ю.А. Кудачков. – Ярославль: ДИА-пресс, 1997. – 792 с. – ISBN 5-7886-0002-2. – Текст : непосредственный.

13. Левински, А. Узловой зоб, подозрительный на злокачественность / А. Левински, З. Адамчевски // Thyroid International. – 2013. – № 1. – С. 1–18.

14. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – 3-е изд. – Москва : Реальное время, 2007. – 416 с. – ISBN 978-5-903025-14-5. – Текст : непосредственный.

15. Многоузловой и конгломератный зоб, диагностика и хирургическая тактика / И. Н. Пиксин, В. И. Давыдкин А. В. Вилков [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 2. – С. 15–20.

16. Мультидисциплинарный подход в диагностике очаговых изменений щитовидной железы при первичной диагностике: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е. В. Костромина, Л. А. Красильникова, О. Н. Денискин [и др.]. – Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. – 158 с. – ISBN 978-5-6046979-4-8. – Текст : непосредственный.

17. Новая молекулярно-генетическая панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы /

П. Н. Ромашенко, Н. А. Майстренко, Д. С. Криволапов, М. С. Симонова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 2(74). – С. 75–82.

18. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России / Е. П. Фисенко, А. Н. Сенча, А. Н. Катрич [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 55–63.

19. Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов при опухолях щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров, М.Г. Тухбатуллин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 115–121.

20. Опыт внедрения TIRADS / С. В. Новосад, Н. С. Мартиросян, И. Г. Новичкова, Н. А. Петунина // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 30. – С. 38–43.

21. Оценка прогностических возможностей систем TIRADS, EU-TIRADS, TLA\_RU при ультразвуковой диагностике узловой патологии щитовидной железы / В. Г. Степанов, Л. А. Тимофеева, С. В. Алексеев, М. А. Юсова // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 4. – С. 29–38. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/4>. – Дата публикации: 16.12.2021.

22. Паршин, В. С. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I-VII уровней / В. С. Паршин, С. А. Иванов; под редакцией А. Д. Каприна. – Москва : Молодая гвардия, 2020. – 276 с. – ISBN 978-5-235-04414-2. – Текст : непосредственный.

23. «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала / А. М. Беляев, Л. М. Берштейн, Д. А. Васильев [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 10–16.

24. Поморцев, А. В. Обзор существующих систем эхографического описания узловых образований щитовидной железы с точки зрения диагностики фолликулярных неоплазий / А.В. Поморцев, Л.А. Митина, В.Г. Щербина // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – № 2. – С. 77–84.

25. Правила проведения патолого-анатомических исследований новообразований щитовидной железы Класс II МКБ-10. Клинические рекомендации RPS3.2.2(2018) / Воробьев С. Л. – Москва : Российское общество патологоанатомов, 2018. – 27 с. – ISBN 978-5-98811-389-8. – Текст : непосредственный.

26. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Ю. К. Александров, Ю. А. Брюховецкий, Н. В. Заболотская; под редакцией В. В. Митькова. – 3-е изд, перераб. и доп. – Москва : Видар-М, 2019. – 740 с. – ISBN 978-5-88429-250-5. – Текст : непосредственный.

27. Предложения по реализации классификации TI-RADS в России / Е. П. Фисенко, А. Н. Сенча, А. Н. Катрич [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 4. – С. 36–47.

28. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы / Е. А. Сенча, А. Н. Сенча, Э. И. Пеняева [и др.]. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 2. – С. 12–26.

29. Применение шкалы TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы: методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики / Е. П. Фисенко, Ю. П. Сыч, Н. В. Заболотская [и др.]. – Москва : Стром, 2020. – 67 с. – Текст : непосредственный.

30. Принципы диагностики и лечения узлового зоба / Т. Ю. Демидова, И. Н. Дроздова, Н. П. Потехин, Ф. А. Орлов // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 86–91.

31. Сенча, А. Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: шаг за шагом. От простого к сложному / А.Н. Сенча. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 203 с. – ISBN 978-5-00030-669-7. – Текст : непосредственный.

32. Сложности дифференциальной диагностики узловой патологии щитовидной железы. Случай из практики / В. Г. Степанов, Л. А. Тимофеева, М. Н. Насруллаев, М. А. Юсова // Acta Medica Eurasica. – 2022. – № 3. – С. 79–84. – URL: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/3/10>. – Дата публикации : 30.09.2022.

33. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых образований щитовидной железы / С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 150–155.

34. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы / Г. Т. Синюкова, Е. А. Гудилина, Т. Ю. Данзанова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 9-3. – № 51. – С. 81–84.

35. Сопоставление результатов пункционных биопсий узлов щитовидной железы и ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы по системе TIRADS с результатами гистологического исследования / А. А. Щеголев, А. А. Ларин, А. С. Слободяни [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 14. – С. 114–119.

36. Стандартизованная методика компрессионной соноэластографии щитовидной железы / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова, А. В. Ковалева [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2014. – № 1. – С. 55–61.

37. Степанов, В. Г. Лучевая дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы / В. Г. Степанов, Л. А. Тимофеева, Т. Н. Алешина. – Текст : непосредственный // Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог : сборник статей Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, 08–09 апреля 2022 г. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. – С. 200–206.

38. Степанов, В. Г. Osteocalcificates узлов щитовидной железы / В. Г. Степанов, Ю. К. Александров, Л. А. Тимофеева // Acta Medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 139–150. – URL: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/13>. – Дата публикации : 26.06.2023.

39. Сыч, Ю. П. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS / Ю. П. Сыч, Е. П. Фисенко // Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22(5). – С. 14–21.

40. Тамазян, Т. С. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы / Т. С. Тамазян // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2. – № S1. – С. 22–23.

41. Терминологический словарь. 740 терминов / под редакцией В. В. Митькова ; РАСУДМ. – Москва : Медика, 2003. – 192 с.

42. Тимофеева, Л. А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы TI-RADS / Л. А. Тимофеева, Т. Н. Алешина // Acta Medica Eurasica. – 2017. – № 4. – С. 37–44. – URL: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/4/6>. – Дата публикации: 29.12.2017.

43. Тимофеева, Л. А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы : мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тимофеева Любовь Анатольевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Казань, 2019. – 342 с.

44. Тимофеева, Л. А. Значение ультразвукового исследования, применяемого в составе шкалы McGill thyroid Nodule Score+ (Mtns) / Л. А. Тимофеева, Ю. К. Александров, В. Г. Степанов // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 44–55.

45. Тимофеева, Л. А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением классификации TI-RADS в определении диагностической тактики при тиреоидных узловых образованиях / Л. А. Тимофеева, А. Н. Сенча // Практическая медицина. – 2018. – № 1(112). – С. 134–139.

46. Тимофеева, Л. А. Применение системы TI-RADS в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы в Чувашской Республике / Л. А. Тимофеева, Т. Н. Алешина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 4. – С. 632–636.

47. Тимофеева, Л. А. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы / Л. А. Тимофеева,

М. Г. Тухбатуллин, А. Н. Сенча // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – № 4. – С. 45–55.

48. Тимофеева, Л. А. Ультразвуковой признак «кальцификация» узловых новообразований щитовидной железы при использовании системы TI-RADS (клинический случай) / Л. А. Тимофеева, В. Г. Степанов, Л. С. Клеверова // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 4. – С. 100–106. – Дата публикации : 25.12.2023.

49. Тимофеева, Л. А. Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной железы / Л. А. Тимофеева, Л. Б. Шубин // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2019. – № 1. – С. 48–56.

50. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В. П. Харченко, П. М. Котляров, М. С. Могутов [и др.] – Москва : Видар-М, 2007. – 232 с. – Текст : непосредственный.

51. Ультразвуковое исследование кальцинированных образований щитовидной железы / Л. А. Тимофеева, В. Г. Степанов, Ю. К. Александров, М. Н. Насруллаев // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 49–57.

52. Ультразвуковое исследование щитовидной железы / под редакцией Г. Д. Бэскинст, Д. С. Дюик, Р. Э. Левин ; перевод с английского под редакцией В. Э. Ванушко, А. М. Артемовой, П. В. Белоусова. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2018. – 432 с. – ISBN 978-5-9704-5273-8. – Текст : непосредственный.

53. Ультразвуковой скрининг в ранней диагностике рака щитовидной железы / В. С. Паршин, А. Ф. Цыб, Н. П. Нархова [и др.]. // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 44–48.

54. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н. Н. Ветшева, Т. С. Тамазян, Т. А. Бритвин, Е. В. Бондаренко // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 30–39.

55. Ушаков, А. В. Клиническая ультразвуковая диагностика доброкачественной патологии щитовидной железы. Справочное руководство / А.В. Ушаков. – Москва : Клиника доктора А.В. Ушакова, 2018. – 216 с. – ISBN 978-5-93129-026-3. – Текст : непосредственный.

56. Фисенко, Е. П. Исследование воспроизводимости и согласованности мнений врачей при работе с разными вариантами TI-RADS / Е. П. Фисенко, Ю. П. Сыч // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. 32–40.

57. Фисенко, Е. П. Стратификация ультразвуковых признаков узловых образований щитовидной железы / Е. П. Фисенко, Ю. П. Сыч, С. М. Захарова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 18–25.

58. Функциональная асимметрия и морфофункциональные параметры щитовидной железы у больных с аутоиммунным тиреоидитом / И. Р. Катерлина, И. Г. Соловьева, О. Д. Рымар [и др.] // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2008. – № 1. – С. 79–80.

59. Черников, Р. А. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода) / Р. А. Черников, С. Л. Воробьев, И. В. Слепцов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9. – № 4. – С. 31–38.

60. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов / М. Г. Тухбатуллин, Л. Р. Сафиуллина, З. М. Галеева [и др.]. – Казань : Медицинская книга, 2016. – 208 с. – ISBN 978-5-99007-787-4. – Текст : непосредственный.

61. Юсова, М. А. Комплексная лучевая диагностика фолликулярных новообразований щитовидной железы : 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Юсова Марина Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)]. – Чебоксары, 2021. – 146 с.

62. Юсова, М. А. Комплексная лучевая диагностика фолликулярных новообразований щитовидной железы : 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая

терапия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Юсова Марина Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 24 с.

63. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS / J. Zhou, L. Yin, X. Wei [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 70. – P. 256–279.

64. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations / E. J. Ha, S. R. Chung, D. G. Na [et al.] // *Korean J Radiol*. – 2021. – Vol. 22. – № 12. – P. 2094–2123.

65. A method in the madness in ultrasound evaluation of thyroid nodules / A. Hegde, A. Gopinathan, R. Abu Bakar [et al.] // *Singapore Med J*. – 2012. – Vol. 53. – № 11. – P. 766–772.

66. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation / E. S. Cibas, Z. W. Baloch, G. Fellegara [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2013. – Vol. 159. – № 5. – P. 325–332.

67. A review of the propriety of thyroid ultrasound referrals and their follow-up burden / C. Davenport, J. Alderson, I. G. Yu [et al.] // *Endocrine*. – 2019. – Vol. 65. – № 3. – P. 595–600.

68. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / F. N. Tessler, W. D. Middleton, E. G. Grant [et al.] // *J Am Coll Radiol*. – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. 587–595.

69. AIUM Practice Guideline for the performance of thyroid and parathyroid ultrasound examination / American Institute of Ultrasound in Medicine // *J Ultrasound Med*. – 2003. – Vol. 22. – № 10. – P. 1126–1130.

70. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer // L. Davies, L. G. Morris, M. Haymart [et al.] // *Endocr Pract*. – 2015. – Vol. 21. – № 6. – P. 686–696.



71. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update / H. Gharib, E. Papini, J. R. Garber [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22. – № 5. – P. 622–639.

72. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath, S. Majlis, R. Rossi, C. Franco [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 5. – P. 1748–1751.

73. Angiogenesis in Cancer / N. Nishida, H. Yano, T. Nishida [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2022. – Vol. 2. – № 3. – P. 213–219.

74. Association of Screening by Thyroid Ultrasonography with Mortality in Thyroid Cancer: A Case-Control Study Using Data from Two National Surveys / J. K. Jun, S. Y. Hwang, S. Hong [et al.] // *Thyroid.* – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 396–400.

75. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma / N. Wang, Y. Xu, C. Ge [et al.] // *Head Neck.* – 2006. – Vol. 28. – № 12. – P. 1077–1083.

76. Bahn, R. S. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter / R. S. Bahn, M. R. Castro // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol. 96. – № 5. – P. 1202–1212.

77. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? / H. J. Moon, J. Y. Kwak, M. J. Kim [et al.] // *Radiology.* – 2010. – Vol. 255. – № 1. – P. 260–269.

78. Characterization of the major histopathological components of thyroid nodules using sonographic textural features for clinical diagnosis and management / S. J. Chen, S. N. Yu, J. E. Tzeng [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2009. – Vol. 35. – № 2. – P. 201–208.

79. Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – № 11. – P. 159–1165.

80. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules / Z Lu, Y Mu, H Zhu [et al.] // *World J Surg.* – 2011. – Vol. 35. – № 1. – P. 122–127.

81. Clinical, sonographical, and pathological findings of pediatric thyroid nodule / E. A. Cimбек, R. Polat, B. Sönmez [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180. – P. 2823–2829.

82. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy / A. M. Koc, Z. H. Adibelli, Z. Erkul [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2020. – Vol. 133. – P. 109390.

83. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management / G. Grani, M. Sponziello, V. Pecce [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105. – № 9. – P. 2869–2883.

84. Correlation between ultrasound-based TIRADS and Bethesda system for reporting thyroid-cytopathology: 2-year experience at a tertiary care center in India / G. Periakaruppan, K. Seshadri, V. Krishna [et al.] // *Indian J Endocr Metab.* – 2018. – Vol. 22. – P. 651–655.

85. Deep learning based classification of ultrasound images for thyroid nodules: a large scale of pilot study / Q. Guan, Y. Wang, J. Du [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol. 7. – № 7. – P. 137.

86. Dependence of thyroid sonographic markers of malignancy and its influence on the diagnostic value of sonographic findings / K. Wolinski, A. Stangierski, E. Szczepanek-Parulska [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 693404.

87. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US / A. Lyshchik, V. Drozd, Y. Demidchik, C. Reiners // *Radiology.* – 2005. – Vol. 235. – № 2. – P. 604–613.

88. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of Quasistatic Ultrasound Elastography in the diagnosis of thyroid nodules / V. Cantisani, P. Lodise, G. Di Rocco [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2015. – Vol. 36. – № 2. – P. 162–167.

89. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Biopsy in the Detection of Thyroid Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Hsiao, E. Massoud, C. Jensen [et al.] // *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 157. – № 12. – P. 1105–1113.

90. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients / A. Creo, F. Alahdab, A. Al Nofal [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2019. – Vol. 90. – № 1. – P. 200–207.
91. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features in detecting thyroid cancer in the transition age: a meta-analysis / A. Cozzolino, T. Filardi, I. Simonelli [et al.] // *Eur Thyroid J*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. e220039.
92. Diagnostic performance of thyroid ultrasonography screening in pediatric patients with a hypothyroid, hyperthyroid or euthyroid goiter / S. J. Lee, G. Y. Lim, J. Y. Kim, M. H. Chung // *Pediatr Radiol*. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 104–111.
93. Different sonographic features of peripheral thyroid nodule calcification and risk of malignancy: a prospective observational study / M. Nabahati, N. Ghaemian, Z. Moazezi, R. Mehraeen // *Pol J Radiol*. – 2021. – Vol. 86. – P. e366–e371.
94. Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications: role of suspicious sonographic findings / M. J. Kim, E. K. Kim, J. Y. Kwak [et al.] // *J Ultrasound Med*. – 2008. – Vol. 27. – P. 1179–1184.
95. Drake, T. Most Thyroid Surgeries Start with an Asymptomatic Patient / T. Drake, E. Caicedo-Granados // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2022. – Vol. 148. – № 9. – P. 818–819.
96. Echogenic foci in thyroid nodules: diagnostic performance with combination of TIRADS and echogenic foci / S. M. Ha, Y. J. Chung, H. S. Ahn [et al.] // *BMC Med Imaging*. – 2019. – Vol. 19. – Article number: 28.
97. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS / G. Russ, S. J. Bonnema, M. F. Erdogan, C. Durante [et al.] // *Eur Thyroid J*. – 2017. – Vol. 6. – P. 225–237.
98. Evaluating the Rising Incidence of Thyroid Cancer and Thyroid Nodule Detection Modes: A Multinational, Multi-institutional Analysis / M. Sajisevi, L. Caulley, A. Eskander [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2022. – Vol. 148. – № 9. – P. 811–818.

99. Evaluation of Diagnostic Efficiency of Ultrasound Features on Malignant Thyroid Nodules in Chinese Patients / R. Q. Li, G. H. Yuan, M. Chen [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2016. – Vol. 129. – № 5. – P. 1784–1788.

100. Feasibility study of ultrasonographic criteria for microscopic and macroscopic extra-thyroidal extension based on thyroid capsular continuity and tumour contour in patients with papillary thyroid carcinomas / J. H. Rim, S. Chong, H. S. Ryu [et al.] // *Ultrasound Med. and Biol.* – 2016. – Vol. 42. – P. 2391–2400.

101. Filetti, S. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules / S. Filetti, C. Durante, M. Torlontano // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 2. – № 7. – P. 384–394.

102. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification / J. Lee, S.Y. Lee, S.H. Cha [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23. – № 9. – P. 1106–1112.

103. Fujimoto, Y. Roentgenographic-histologic patterns of calcification in thyroid nodules / Y. Fujimoto, M. Akisada // *Jpn.* – 1970. – Vol. 17. – № 4. – P. 263–272.

104. Gao, Z. Value of differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in benign and malignant thyroid nodules with microcalcification / Z. Gao, Q. Lu, J. Yan // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 17. – № 5. – P. 4545–4549.

105. Gong, T. The analysis of the calcification in differentiating malignant thyroid neoplasm and the molecular mechanisms for the formation of the calcification / T Gong, J. Wang // *Lin Chung er bi yan hou tou jing wai ke za zhi.* – 2012. – Vol. 26. – № 16. – P. 763–766.

106. Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel / V. Cantisani, M. Bertolotto, H. P. Weskott [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 84. – № 9. – P. 1675–1684.

107. Hegedüs, L. Etiology of simple goiter / L. Hegedüs, T.H. Brix, R. Paschke // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – № 3. – P. 209–211.

108. Hong, H. S. Diagnostic Performance of Ultrasound Patterns by K-TIRADS and 2015 ATA Guidelines in Risk Stratification of Thyroid Nodules and Follicular

Lesions of Undetermined Significance / H. S. Hong, J. Y. Lee // *AJR Am J Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213. – № 2. – P. 444–450.

109. Iannuccilli, J.D. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy / J. D. Iannuccilli, J. J. Cronan, J. M. Monchik // *J Ultrasound Med.* – 2004. – Vol. 23. – № 11. – P. 1455–1464.

110. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study / J. Y. Kwak, I. Jung, J. H. Baek et al. // *Korean J. Radiol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 110–117.

111. Impact of Surgeon-Performed Ultrasound on Treatment of Thyroid Cancer Patients / M. Shalaby, D. Hadedeya, G. S. Lee [et al.] // *Am Surg.* – 2020. – Vol. 86. – № 9. – P. 1148–1152.

112. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up / A. E. Brander, V. P. Viikinkoski, J. I. Nickels, L. M. Kivisaari // *Radiology.* – 2000. – Vol. 215. – № 3. – P. 801–806.

113. Intranodular vascularity may be useful in predicting malignancy in thyroid nodules with the intermediate suspicion pattern of the 2015 American Thyroid Association Guidelines / M. J. Cho, K. Han, I. Shin [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 1373–1379.

114. Iodine status in schoolchildren living in northeast Italy: the importance of iodized-salt use and milk consumption / S. Watutantrige Fernando, S. Barollo, D. Nacamulli [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2013. – Vol. 67. – № 4. – P. 366–370.

115. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology / F. Nardi, F. Basolo, A. Crescenzi [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2014. – Vol. 37. – № 6. – P. 593–5999.

116. Kandil, E. H. Chapter 12 – Solitary Thyroid Nodule / E. H. Kandil, M. A. Zeiger, R. P. Tufano // *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Head and Neck Cancers* / Editor by W. M. Koch. – Elsevier Inc., 2010. – P. 223–236. – Текст: непосредственный.

117. Kim, J. H. Ultrasonographic Echogenicity and Histopathologic Correlation of Thyroid Nodules in Core Needle Biopsy Specimens / J. H. Kim, D. G. Na, H. Lee // Korean J Radiol. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 673–681.

118. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study / J Guerlain, S Perie, M Lefevre [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – № 10. – e0224138.

119. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / G. L. Francis, S. G. Waguespack, A. J. Bauer [et al.] // Thyroid. – 2015. – Vol. 25. – № 7. – P. 716–759.

120. Mandel, S J. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease / S. J. Mandel // Endocr Pract. – 2004. – Vol. 10. – № 3. – P. 246–252.

121. Mandel, S.J. Ultrasound of Nodular Thyroid Enlargement Mandel / S.J. Mandel, J.E. Langer // Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA / Ed. by H. Baskin, D. Duick, R. Levine. – Springer, New York, 2012. – P. 127–147. – Текст: непосредственный.

122. Margolin, F. R. Patterns of thyroid calcification. Roentgenologic-histologic study of excised specimens / F. R. Margolin, J. Winfield, H. L. Steinbach // Invest Radiol. – 1967. – Vol. 2. – № 3. – P. 208–212.

123. McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): "rating the risk," a novel predictive scheme for cancer risk determination / N. B. Sands, S. Karls, A. Amir [et al.] // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 40. – № 1. – P. S1–13.

124. McGill Thyroid Nodule Score in Differentiating Benign and Malignant Pediatric Thyroid Nodules: A Pilot Study / M. Canfarotta, D. Moote, C. Finck [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – Vol. 157. – № 4. – P. 589–595.

125. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid / E. K. Kim, C. S. Park, W. Y. Chung [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2002. – Vol. 178. – № 3. – P. 687–691.

126. Nosé V. Graves Disease (Diffuse Hyperplasia) / V. Nosé // Diagnostic Pathology: Endocrine. – 2<sup>nd</sup> ed. / Ed by V. Nosé. – Elsevier, 2018. – P. 42–49. – Текст: непосредственный.

127. On Behalf Of The German Tirads Study Group. Introducing a Pole Concept for Nodule Growth in the Thyroid Gland: Taller-than-Wide Shape, Frequency, Location and Risk of Malignancy of Thyroid Nodules in an Area with Iodine Deficiency / M. Petersen, S. A. Schenke, M. Zimny [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11. – № 9. – P. 2549.

128. Panta, O. B. Ultrasound Findings in Thyroid Nodules: A Radio-Cytopathologic Correlation / O. B. Panta, G. Gurung, S. Pradhan // *J. Med. Ultrasound.* – 2018. – Vol. 26. – № 2. – P. 90–93.

129. Papillary thyroid carcinoma with bone formation / K. Y. Na, H. S. Kim, S. K. Lee [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 209. – № 1. – P. 14–18.

130. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: Which nodules can be left alone? / J. A. Bonavita, J. Mayo, J. V. Babb [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – P. 207–213.

131. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy / DY Yoon, JW Lee, SK Chang [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26. – № 10. – P. 1349–1355.

132. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential / H. S. Malhi, E. Velez, B. Kazmierski [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213. – № 3. – P. 672–675.

133. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography / C. Y. Lee, S. J. Kim, K. R. Ko [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2014. – Vol. 33. – P. 231–238.

134. Predictors of malignancy in children with thyroid nodules / A. Mussa, M. De Andrea, M. Motta [et al.] // *The Journal of pediatrics.* – 2015. – Vol. 167. – № 4. – P. 886–892.

135. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees / C. Reiners, K. Wegscheider, H. Schicha [et al.] // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – № 11. – P. 926–932.

136. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules /

E. Horvath, C.F. Silva, S. Majlis, I. Rodriguez [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27. – № 6. – P. 2619–2628.

137. Rago, T. Risk Stratification of Thyroid Nodules: From Ultrasound Features to TIRADS / T. Rago, P. Vitti // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 717.

138. Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category / B. A. Williams, M. J. Bullock, J. R. Trites [et al.] // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 42. – № 1. – P. 61.

139. Relationship Between Morphologic Characteristics of Ultrasonic Calcification in Thyroid Nodules and Thyroid Carcinoma / L. Yin, W. Zhang, W. Bai, W. He // *Ultrasound Med Biol.* – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 20–25.

140. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings / B.K. Kim, Y.S. Choi, H.J. Kwon [et al.] // *Endocr J.* – 2013. – Vol. 60. – № 2. – P. 155–160.

141. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – № 11. – P. 1167–214

142. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features / E. Papini, R. Guglielmi, A. Bianchini [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – № 5. – P. 1941–1946.

143. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules / E. Varverakis, E. Neonakis, M. Tzardi [et al.] // *Hormones.* – 2007. – Vol. 6. – № 1. – P. 44–51.

144. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy / K. A. Seiberling, J. C. Dutra, T. Grant, S. Bajramovic // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1753–1757.

145. Rosario, P. W. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory / P. W. Rosario // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1115–1120.



146. Rosen, J. Evaluation of a Thyroid Nodule / J. Rosen, V. Papoian. – DOI 10.1007/978-3-319-54493-9\_3 // Management of Differentiated Thyroid Cancer / Ed. by A. Mancino, L. Kim. – Cham: Springer, 2017. – P. 29–35. – Текст: непосредственный.

147. Russ, G. Management of thyroid nodules / G. Rus // Rev. Prat. – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 663–668.

148. Russ, G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections / G. Russ // Ultrasonography. – 2016. – Vol. 35. – № 1. – P. 25–38.

149. Singhai, A. Small Thyroid Nodule but Big Impact / A. Singhai, S. Panda // Adv Biomed Res. – 2020. – Vol. 9. – P. 23.

150. Software-Based Analysis of the Taller-Than-Wide Feature of High-Risk Thyroid Nodules / M. H. Wu, K. Y. Chen, A. Chen, C. N. Chen // Ann Surg Oncol. – 2021. – Vol. 28. – № 8. – P. 4347–4357.

151. Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: a multidisciplinary consensus statement / H. K. Su, L. L. Dos Reis, M. A. Lupo [et al.] // Thyroid. – 2002. – Vol. 24. – № 9. – P. 1341–1349.

152. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma / Y. Bai, G. Zhou, M. Nakamura [et al.] // Mod Pathol. – 2009. – Vol. 22. – № 7. – P. 887–894.

153. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis / J. P. Brito, M. R. Gionfriddo, A. Al Nofal [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99. – № 4. – P. 1253–1263.

154. The diagnostic value of the ultrasound gray scale ratio for different sizes of thyroid nodules / X. Chen, M. Gao, L. Hu [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8. – № 18. – P. 7644–7649.

155. The McGill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules? / R. Varshney, V. I. Forest, M. A. Mascarella [et al.] // J of Otolaryngol – Head & Neck Surg. 2015. – Vol. 44. – № 1. – P. 1–5.

156. The McGill Thyroid Nodule Score's (MTNS+) role in the investigation of thyroid nodules with benign ultrasound guided fine needle aspiration biopsies: a

retrospective review / S. Khalife, S. Bouhabel, V. I. Forest [et al.] // *J of Otolaryngol – Head & Neck Surg.* – 2016. – Vol. 45. – P. 1–7.

157. The Natural History of Benign Thyroid Nodules / C. Durante, G. Costante, G. Lucisano [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – № 9. – P. 926–935.

158. The Role of «Critical» Ultrasound Reassessment in the Decision-Making of Bethesda III Thyroid Nodules / G. Orlando, G. Graceffa, S. Mazzola [et al.] // *Medicina.* – 2023. – Vol. 59. – № 8. – P. 1484.

159. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview / G. Treglia, B. Muoio, L. Giovanella, M. Salvatori // *Eur Arch Otorhino-laryngol.* – 2013. – Vol. 270. – № 6. – P. 1783–1787.

160. The size of the community rather than its geographical location better defines the risk of iodine deficiency: results of an extensive survey in Southern Italy / F. Aghini-Lombardi, P. Vitti, L. Antonangeli [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2013. – Vol. 36. – № 5. – P. 282–286.

161. The thyroid gland / L. Solbiati, J.W. Charboneau, C.C. Reading [et al.] // *Diagnostic Ultrasound.* – 4<sup>th</sup> ed. / Ed. by: C. M. Rumack, S. R. Wilson, J. W. Charboneau. – London: Mosby, 2005. – P. 708–749. – Текст: непосредственный.

162. The utility of thyroid ultrasonography in the management of thyroid nodules / G. Gamme, T. Parrington, E Wiebe [et al.] // *Can J Surg.* – 2017. – Vol. 60. – № 2. – P. 134–139.

163. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma / M. L. Khoo, S. L. Asa, I. J. Witterick, J. L. Freeman // *Head Neck.* – 2002. – Vol. 24. – P. 651–655.

164. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer / S. Taki, S. Terahata, R. Yamashita [et al.] // *Clin Imaging.* – 2004. – Vol. 28. – P. 368–371.

165. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk / J. Y. Kwak, K. H. Han, J. H. Yoon [et al.] // *Radiology.* – 2011. – Vol. 260. – № 3. – P. 892–899.

166. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity / D. G. Na, J. H. Baek, J. Y. Sung [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 562–572.

167. Thyroid Nodules in Pediatric Patients: Sonographic Characteristics and Likelihood of Cancer / D. M. Richman, C. B. Benson, P. M. Doubilet [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 288. – № 2. – P. 591–599.

168. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM) / T. Rago, V. Cantisani, F. Ianni [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2018. – Vol. 41. – № 12. – P. 1435–1443.

169. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. R. Remonti, C. K. Kramer, C. B. Leitão [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25. – P. 538–550.

170. Trends in Diagnosis of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillarylike Nuclear Features and Total Thyroidectomies for Patients With Papillary Thyroid Neoplasms / L. Caulley, A. Eskander, W. Yang [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2022. – Vol. 148. – № 2. – P. 99–106.

171. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations / W. J. Moon, J. H. Baek, S. L. Jung [et al.] // *Korean J Radiol*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–14.

172. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations / J. H. Shin, J. H. Baek, J. Chung [et al.] // *Korean J Radiol*. – 2016. – Vol. 17. – № 3. – P. 370–395.

173. Ultrasound Assessment of degrees of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma / S. J. Moon, D. W. Kim, S. J. Kim [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1037–1043.

174. Ultrasound criteria for risk stratification of thyroid nodules in the previously iodine deficient area of Austria – a single centre, retrospective analysis / C. Tugendsam, V. Petz, W. Buchinger [et al.] // *Thyroid Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 3.

175. *Ultrasound Diagnostics of Thyroid Diseases* / V. P. Kharchenko, P. M. Kotlyarov, M. S. Mogutov [et al.] – Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. – CCXLIV, 820 p. – Текст: непосредственный.

176. Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules based on the degree of hypoechogenicity and echotexture / J. Y. Lee, D. G. Na, S. J. Yoon [et al.] // *Eur Radiol.* – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 1653–1663.

177. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination / S. Guth, U. Theune, J. Aberle [et al.] // *European journal of clinical investigation.* – 2009. – Vol. 39. – № 8. – P. 699–706.

178. *Welkoborsky, H. J Ultrasonography of the Head and Neck. An Imaging Atlas* / H. J. Welkoborsky, P. Jecker. – Springer International Publishing, 2019. – 365 p. – ISBN 978-3-030-12641-4. – Текст: непосредственный.

179. Woo, S. H. Thyroid nodules with repeat nondiagnostic cytologic results: the role of clinical and ultrasonographic findings / S. H. Woo, K. H. Kim, R. B. Kim // *World J Surg.* – 2015. – Vol. 39. – № 7. – P. 1721–1727.

180. Wu, Q. Regarding Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography / Q. Wu, Y. Wang // *AJR Am J Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213. – № 6. – P. W293.

181. Yang, G. C. H. Most thyroid cancers detected by sonography lack intranodular vascularity on color Doppler imaging: review of the literature and sonographic-pathologic correlations for 698 thyroid neoplasms / G. C. H. Yang, K. O. Fried // *J Ultrasound Med.* – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 89–94.