

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

*На правах рукописи*

Юсова Марина Александровна

**Комплексная лучевая диагностика  
фолликулярных новообразований щитовидной железы**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Тимофеева Любовь Анатольевна

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1. Объект исследования .....	32
2.1.1. Тип исследования, принципы рандомизации.....	37
2.2. Методы исследования.....	37
2.2.1. Ультразвуковое исследование .....	38
2.2.2. Использование экспертных систем стратификации риска РЩЖ .....	41
2.2.3. Соноэластография (СЭГ).....	45
2.2.4. Радионуклидная диагностика .....	46
2.2.5. Статистический анализ.....	47
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ НЕОПЛАЗМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	48
3.1. Оценка ультразвуковых признаков, учитываемых при диагностике ФНО ЩЖ .....	49
3.2. Оценка эффективности стратификационных систем при диагностике ФНО ЩЖ.....	63
ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ НЕОПЛАЗМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	76
ГЛАВА 5. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И СЦИНТИГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ НЕОПЛАЗМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	102
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Увеличение в последние годы во всем мире числа больных с опухолевой и узловой патологией щитовидной железы (ЩЖ) наглядно проявляет себя, что обуславливает возросшее внимание специалистов к этой проблеме [10, 114, 147]. Сегодня причины данной динамики не до конца понятны [111, 196]. Все более широкое использование современных методов диагностики, ориентированных не только на клинически установленную патологию ЩЖ, но и на раннее ее выявление на доклиническом этапе, прогрессивно увеличивает число лиц с выявленными изменениями [116, 204]. Однако данные методы не всегда дают достоверный ответ о характере процесса, что заставляет применять уточняющие методы, а это, в свою очередь, отражается на времени выбора лечебной тактики [104]. В связи с этим вопросы разработки новых методов, отвечающих современным требованиям по формированию диагностической тактики при патологии ЩЖ, являются актуальными. В первую очередь это касается технологий, применяемых при очаговых образованиях ЩЖ. Современные рекомендации по диагностике и лечению очаговых образований ЩЖ систематически обновляются в связи с расширением спектра диагностических и лечебных методик [8, 79, 116]. Основным пунктом всех этих рекомендаций и алгоритмов является ультразвуковое исследование. По мнению ведущих отечественных и зарубежных специалистов [22, 123], точный анализ ультразвукового изображения определяет ход диагностического процесса и характер лечения. Сегодня сформировалось устойчивое мнение, что часть ультразвуковых признаков и их комбинации с большой долей вероятности можно считать «маркерами» опухолевого процесса в ЩЖ [53, 64]. Это послужило основанием при наличии некоторых УЗИ признаков рекомендовать лечебно-диагностическую тактику, исходя из вероятности злокачественной опухоли ЩЖ. При реализации данной тактики наибольшее число вопросов возникло

при фолликулярных аденомах (ФАЩЖ) и фолликулярном раке (ФРЩЖ). Сегодня близкие по ультразвуковым и цитологическим признакам фолликулярные неоплазмы (ФНО), являются, по мнению специалистов инструментальной и морфологической диагностики, одной из сложнейших проблем хирургии эндокринных органов [3, 5]. При рассмотрении морфологических (Bethesda) и стратификационных систем (прототип TIRADS) ФНО ЩЖ занимают промежуточное (неопределенное) положение между доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ и РЩЖ [217]. Исходя из структуры большинства диагностических алгоритмов актуальным является вопрос о значении стратификационных систем (УЗИ) и других методов лучевой диагностики в современной диагностике ФНО ЩЖ [216]. Таким образом, обоснование и формирование диагностической тактики при ФНО ЩЖ, основой которой являются современные развивающиеся методики и технологии, являются актуальными.

Наряду с использованием стратификационных систем в диагностике заболеваний ЩЖ все чаще используются инновационные технологии, к которым относится эластография [39]. Большинство исследователей высоко оценили возможности метода [28, 75, 76, 109], однако по мере накопления данных в отношении возможностей эластографии при ФНО ЩЖ появились критические оценки [146]. В связи с неоднозначностью оценок вопрос определения возможностей эластографии при ФНО ЩЖ, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении.

Наряду с УЗИ в диагностике заболеваний ЩЖ используются и другие методы лучевой диагностики, в частности сцинтиграфия, позволяющая оценить йоднакопительную функцию ЩЖ, тесно связанную с ее гормональной активностью. Сцинтиграфия при патологии ЩЖ применяется более 70 лет, за это время хорошо изучены ее возможности [49], однако работы, посвященные определению ее места в диагностическом комплексе с УЗИ при ФНО ЩЖ, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

## Степень разработанности темы

Несмотря на объективность и практичность российских и зарубежных публикаций, освещающих различные аспекты диагностики узловой патологии ЩЖ, в них все еще имеются спорные и нерешенные положения. В подавляющем большинстве рекомендаций последних лет УЗИ является методом первой очереди («золотым стандартом») при структурной оценке патологии ЩЖ [150]. Однако вариабельность, нечеткость, а иногда спорная трактовка «образов» врачами УЗИ в ряде случаев ведут к ошибочным заключениям [54]. Отсутствие единого общепризнанного в мире заключения УЗИ органов шеи создает определенные сложности, поскольку конкретно не очерчены рамки оценки и не уточнены вероятные варианты трактовки. Попыткой решения проблемы явилось предложение о внедрении систем оценки изображений ЩЖ. Несомненно, внедрение диагностических систем, в первую очередь TIRADS [132], учитывающих ультразвуковые признаки, позволило стандартизировать оценку изображений, конкретизировать требования к заключению и снизить риск ошибок. К сожалению, возможности TIRADS при оценке изображений ФНО ЩЖ оказались также ограничены [133]. Вслед за TIRADS возникли другие международные системы оценок (BTA, ATA, ARC-TIRADS, корейская TI-RADS), наиболее достоверной из них российские специалисты считают EU-TIRADS [178, 179, 180]. В 2020 году российскими специалистами [83] была предложена версия TI-RADS, строящаяся на главных и вспомогательных признаках. В 2019 году была предложена оригинальная система оценки TLA\_RU [61, 50, 69], которая принципиально отличается от ранее разработанных систем по варианту решения проблемы. Она не ставит своей задачей уточнение диагностики (определение нозологии), а формулирует показания для ТАПБ. Кроме она адаптирована по ЭВМ обработку, что является трендом разработки современных аппаратов УЗИ, в частности Samsung Medison HS70A [198]. Среди научных изданий имеются публикации, в которых проводится анализ различных систем оценки ультразвуковых изображений при

патологии ЩЖ, однако сравнительная оценка отечественных экспертных систем при оценке ФНО ЩЖ не проводилась.

Широкое внедрение в практику методики соноэластографии (СЭГ) открыло новые диагностические возможности при патологии ЩЖ. Получены убедительные данные о диагностических возможностях СЭГ при злокачественной патологии органа, в частности при РЩЖ [68]. Однако работы последних лет говорят о том, что при ФНО ЩЖ упрощенный подход к оценке возможности СЭГ может привести к ошибкам [89, 91]. Несомненно, СЭГ позволила достигнуть определенных успехов [16], однако они не во всем очевидны и нуждаются в конкретизации. Увлечение ультразвуковыми технологиями в последние годы незаслуженно отодвинуло сцинтиграфию ЩЖ на второй план. Сцинтиграфия ЩЖ обладает высокой диагностической значимостью при диффузном токсическом зобе, метастазах РЩЖ [84, 85], но при большинстве заболеваний и патологических состояниях (коллоидный зоб, первичный РЩЖ, кисты, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), тиреоидиты) ее возможности действительно ограничены [19]. При функционально активных очаговых образованиях ЩЖ, к которым относятся ФНО [136, 185], она дает определенную важную и полезную информацию. Поэтому комплексная оценка данных УЗИ и сцинтиграфии при ФНО ЩЖ на сегодняшний день является актуальной. На основании оценки современных научных данных были сформулированы цель исследования и его задачи.

**Цель исследования** – определение возможностей комплекса методик лучевой диагностики (ультразвукового исследования, эластографии и сцинтиграфии) при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

**Задачи исследования:**

1. Определить диагностическую ценность ультразвуковых признаков при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

2. Провести сравнительную оценку эффективности стратификационных систем ультразвуковых изображений при диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

3. Определить эффективность применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

4. Оценить возможности комплексного использования методов лучевой диагностики (УЗИ и сцинтиграфии) в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

### **Научная новизна**

В работе впервые в стране с позиции доказательной медицины изучена эффективность комплексного применения методов лучевой диагностики (УЗИ, эластографии и сцинтиграфии) в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

На основании многомерного статистического анализа у пациентов с ФНО ЩЖ определены ультразвуковые признаки, имеющие дифференциально диагностическое значение, с позиции доказательной медицины продемонстрировано их неоднозначное значение при различных вариантах ФНО ЩЖ.

С помощью многомерной медицинской статистики впервые проведен сравнительный анализ эффективности стратификационных систем у пациентов с ФНО ЩЖ. Доказано, что отечественные стратификационные системы TI-RADS и TLA\_RU являются методиками высокого качества при ФНО ЩЖ (соответственно:  $AUC = 0,874$  и  $AUC = 0,888$ ), превосходящими по эффективности систему EU-TIRADS ( $AUC = 0,783$ ).

Статистическим анализом фактического материала подтверждено, что соноэластография имеет высокие диагностические возможности при ФНО ЩЖ ( $AUC = 0,773$ ), которые, однако, уступают показателям эффективности стратификационных систем.

Доказано, что по своей диагностической эффективности сцинтиграфия уступает УЗИ при наличии ФРЩЖ, но превосходит его при ФАЩЖ, поэтому она может использоваться только как метод «второй линии» при спорных случаях и наличии гипертиреоза.

Доказано, что комплексная оценка ФНО ЩЖ с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ, эластографии и сцинтиграфии) обладает высокими диагностическими возможностями, в режиме реального времени конкретизируя не только локализацию, размеры и структуру опухоли, но и ее функциональную активность.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования установлено, что лучевые методы имеют приоритетное значение на начальном этапе диагностики ФНО ЩЖ, ведущим из них является УЗИ, базирующееся на комплексной оценке различных признаков.

Исследование установило различный «диагностический вес» ультразвуковых признаков при ФНО ЩЖ. С позиции доказательной медицины определены основные дифференциально диагностические критерии ФНО, установлено дифференциально диагностическое значение признаков: границы, контуры, микрокальцинаты, «высота > ширины», наличие ободка Halo.

Проведенная сравнительная оценка различных систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ показала, что отечественные разработки обладают более высокой эффективностью при ФНО ЩЖ с позиции формирования показаний для морфологического исследования. Показана значимость для практического здравоохранения конкретных заключений о необходимости выполнения ТАПБ на основании критериев УЗИ.

На основании полученных результатов исследования установлен уровень достоверности параметров соноэластографии при ФНО ЩЖ, зависящий в ряде случаев от внетиреоидных (технических) аспектов.

Определено место сцинтиграфии ЩЖ в комплексе диагностических мероприятий при ФНО ЩЖ, доказаны ее необходимость и достаточность при дифференциальной диагностике ФАЩЖ и ФРЩЖ.

Доказано, что с учетом вероятной высокой функциональной активности ФНО ЩЖ существует необходимость использования комплекса современных методов лучевой диагностики, включающих в себя помимо УЗИ и другие методы, в частности сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ).

### **Методология и методы исследования**

В диссертационном исследовании выполнен детальный анализ диагностики 222 случаев фолликулярных неоплазий щитовидной железы. Исследование нерандомизированное, ретроспективное, открытое, независимое, одномоментное, когортное, поперечное. В исследование были включены данные пациентов, оперированных в Автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. По протоколам патоморфологического исследования у 86 больных была установлена ФАЩЖ, а у 136 больных – ФРЩЖ. В работе использовали ретроспективные данные УЗИ, выполненных в В-режиме, режимах цветного доплеровского картирования и энергетического доплера, соноэластографии, сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. При обработке отобранных данных использованы сравнительные методы статистического анализа. В выборках для сравнения использовали параметрические и непараметрические методы статистики. Полученные данные были проанализированы и сопоставлены с последними научными литературными данными. Таким образом, методологической базой представленной работы являются такие эмпирические методы познания, как сравнение, наблюдение и измерение, а также теоретические методы – формализация, обобщение, дедукция и классификация.

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

1. При фолликулярных неоплазиях ЩЖ мультипараметрическое УЗИ является методом первой линии диагностики, позволяющим на основании анализа перечня ультразвуковых признаков, высказать аргументированное предположение о наличии опухоли и необходимости выполнения ТАПБ.

2. При фолликулярных неоплазиях ЩЖ отечественные стратификационные системы TI-RADS и TLA\_RU обладают хорошими диагностическими возможностями, превосходящими по эффективности систему EU-TIRADS.

3. СЭГ является уточняющим методом диагностики при ФНО ЩЖ, особенно при получении противоречивых и недостаточных данных при выполнении УЗИ в В-режиме.

4. При подозрении на ФНО ЩЖ по данным УЗИ, а также клинических и лабораторных признаков гипертиреоза в качестве метода второй очереди должна выполняться сцинтиграфия ЩЖ, позволяющая оценить функциональную активность опухоли.

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

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 2 от 18 октября 2021 года). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», протокол № 1 от 03 сентября 2021 г.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», протокол № 22 от 27 октября 2021 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 № 4 от 10 декабря 2021 года).

Основные положения диссертационной работы доложены на: Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018, 2019, 2020, 2021» (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021); Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно-расположенных органов» (Казань, 2018); Межрегиональной научно-практической конференции «Лучевая диагностика в онкологии. Стандартизированные системы анализа изображений: RECIST 1.1, PI-RADS, BI-RADS, TI-RADS, Lung-RADS, TNM» (Чебоксары, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в ультразвуковой диагностике» (Казань, 2019); VI, VII, VIII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2018, 2019, 2021); Конгрессе с международным участием, посвященном 30-летию Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) (Москва, 2021); XVI научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс современных томографических методов 2021» (Москва, 2021); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2021).

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 «Первая Чебоксарская городская больница имени П.Н. Осипова» 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».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе: 6 научных статей, отражающих основные результаты диссертации (из них: 3 – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России; 1 – в журналах, включенных в международную базу данных Scopus; 2 – в иных изданиях); 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 1 методические указания, а также 2 тезиса конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы представлен 219 источниками, включая 94 работы отечественных и 125 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 40 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Разработка лечебно-диагностической тактики при доброкачественных и злокачественных заболеваниях ЩЖ на сегодняшний день остается актуальной [30]. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, по данным ВОЗ, число больных с этой патологией с каждым годом прогрессивно увеличивается [137]. Сегодня частота выявления узловых образований при УЗИ у пациентов в разных странах колеблется от 15% до 70% [127, 166, 195]. Причем уровень их выявления в развитых странах выше, что является отражением несколько проблем [121, 187]. Программы по борьбе с йодным дефицитом и недостаточностью ряда микроэлементов не принесли ожидаемых результатов, значительного снижения числа людей с диффузным и узловым зобом не произошло [73, 74, 103, 183]. Также имеются публикации, указывающие на 4-5-кратное увеличение числа больных с узловыми заболеваниями ЩЖ за счет активного использования УЗИ [31].

Интерес медиков различных специальностей к этиологии, патогенезу и диагностике узлов ЩЖ объясняется ростом не только доброкачественных образований, но и опухолей ЩЖ [219]. В своей работе, посвященной эволюции понимания эпидемиологии заболеваний ЩЖ, C.D. Seib et al. (2019) отметили, что заболеваемость РЩЖ значительно выросла за 30 лет во всем мире, причем выросло не только число случаев РЩЖ всех стадий, но и смертность [186]. Рост РЩЖ, по мнению авторов, связан не только с истинным увеличением числа больных, но и с усилением эпиднадзора и улучшением диагностики [113, 207]. Одним из наиболее наглядных примеров данного утверждения являются исследования южнокорейских ученых. Широкое применение ультразвукового скрининга с целью раннего выявления патологии ЩЖ привело к росту заболеваемости РЩЖ с 1993 по 2011 год в 15 раз [95, 96].

Среди всех узловых образований ЩЖ наибольшие сложности в плане дифференциальной диагностики возникают при ФНО. Примерно 5% всех

узлов щитовидной железы представляют собой ФНО, большинство из которых являются доброкачественными фолликулярными аденомами, но 10–20% – фолликулярным раком щитовидной железы [97].

С учетом увеличения числа пациентов с узлами ЩЖ можно уверенно сказать, что в настоящее время отмечается рост заболеваемости как ФАЩЖ, так и ФРЩЖ. Причем происходят не только количественные, но и качественные изменения – увеличилось число случаев сочетанной патологии: ФАЩЖ и АИТ [157], ФАЩЖ и коллоидного зоба, множественных ФАЩЖ. По данным В.Г. Аристархова с соавт. (2015), в 17,7% ФАЩЖ сочетаются с АИТ, множественные ФАЩЖ встречаются в 23% [6]. По мнению А.В. Куделина с соавт. (2010) ФНО встречаются с одинаковой частотой как при многоузловом (52%) и солитарном (48%) поражении ЩЖ [32]. По данным АТА (2016), ФАЩЖ очень распространенная патология ЩЖ, а ФРЩЖ составляют 10–22% всех карцином ЩЖ, уступая только папиллярному РЩЖ [128].

Причины возникновения фолликулярных опухолей ЩЖ до конца неясны. К вероятным факторам развития относят генетическую предрасположенность, повышенную гормональную активность ЩЖ, дисмикрэлементозы, в частности длительный дефицит или избыток йода [58, 98, 119]. Развивается ли фолликулярный рак непосредственно из фолликулярных клеток щитовидной железы или из фолликулярных аденом, все еще остается предметом научных споров [124, 141].

На сегодняшний день морфологи всего мира работают с классификацией фолликулярных опухолей, предложенной и принятой ВОЗ в 2017 году [1, 47, 212]. Согласно ей выделяют 8 основных типов фолликулярных опухолей.

Принципиальным является деление фолликулярных неоплазм ЩЖ на доброкачественные и злокачественные. Ключевыми в дифференциальной диагностике являются инвазии в капсулу ЩЖ, сосуды и окружающие ткани, а также наличие регионарных и отдаленных метастазов [120].

По мнению большинства специалистов, фолликулярная аденома (ФА) – чаще всего одиночный узел ЩЖ, имеющий капсулу и клеточный состав, близкий нормальной ткани ЩЖ. ФА может иметь макрофолликулярное или микрофолликулярное строение. Тиреоциты ФА по основным морфометрическим характеристикам сложно отличить от клеток ФРЩЖ, так же как и формирование фолликулярных и трабекулярных структур не позволяет уверенно говорить об опухолевой природе узла ЩЖ. Практически отличить гиперпластический узел ЩЖ от ФАЩЖ и ФРЩЖ сложно, особенно при больших размерах узла ЩЖ, имеющего гетерогенное строение, что привело к появлению термина «аденоматозный узел» [158]. У.Е. Nikiforov (2017) определяет ФАЩЖ как доброкачественное инкапсулированное неинвазивное новообразование, демонстрирующее признаки дифференцировки фолликулярных клеток щитовидной железы без ядерных особенностей [161].

К доброкачественным фолликулярным неоплазиям относят:

- 1) фолликулярную аденому;
- 2) гиалинизирующую трабекулярную опухоль;
- 3) фолликулярную опухоль неопределенного злокачественного потенциала;
- 4) высокодифференцированную опухоль неопределенного злокачественного потенциала;
- 5) неинвазивную фолликулярную опухоль с ядрами папиллярного типа.

ФРЩЖ – злокачественная опухоль ЩЖ, характеризующаяся образованием фолликулярных структур из атипичных клеток (подобно ФА). До последнего времени считалось, что кардинальным отличием ФРЩЖ от папиллярного РЩЖ является отсутствие характерных ядерных изменений [34, 87], однако последняя классификация доказала неправоту данного положения [1].

Выделяют три типа ФРЩЖ:

- 1) фолликулярная карцинома, инкапсулированная с сосудистой инвазией;

- 2) фолликулярная карцинома, минимально инвазивная;
- 3) фолликулярная карцинома, широкоинвазивная.

Один из вариантов – инкапсулированный РЦЖ с сосудистой инвазией, при визуальной оценке он соответствует аденоме. Диагноз РЦЖ устанавливается при гистологическом исследовании, если установлена инвазия в кровеносные сосуды. При минимально инвазивном и широкоинвазивном ФРЦЖ отличительным признаком является степень инвазии капсулы ЩЖ. Программный доклад 13-го Международного тиреодологического конгресса (г. Буэнос-Айрес, 2005) «Фолликулярная неоплазия – хирургическая дилемма» был посвящен сложности выбора тактики при данной патологии [88]. Так как среди неоплазий ФРЦЖ составляет 15–30%, большинство специалистов выбирают операцию, как наиболее адекватный метод лечения больных с диагнозом фолликулярная опухоль.

Точные статистические данные о заболеваемости ФРЦЖ за последние годы отсутствуют. Однако американские исследования показали ее увеличение на 30% за период наблюдения с 1980 по 2009 год [99]. Можно было ожидать, что частота ФРЦЖ должна была снизиться с введением программы йодирования в районах, ранее испытывавших дефицит йода. Однако по-прежнему ФРЦЖ составляет около 20% всех случаев дифференцированного РЦЖ в регионах, имевших йодную недостаточность.

Неопределенность в вероятном онкологическом потенциале ФНО диктует разные подходы в выборе лечебной тактики [128, 192]. Так, в США при лечении фолликулярных токсических аденом рекомендуемыми методами являются операция или радиойодтерапия [175, 211], а в Европе одним из наиболее широко используемых методов наряду с хирургическим лечением [11] и радиойодтерапией [74, 78, 117] является чрескожное введение этанола – склеротерапия [7, 126, 201].

При клиническом обследовании ФНО не имеют «ключевых признаков» [108]. При оценке гендерной составляющей (мужчины/ женщины) по частоте ФРЦЖ соотношение у пациентов младше 30 лет составляет 1:4, а старше

60 лет – 1:3. Также было отмечено, что большие узлы ЩЖ (> 4 см) с цитологией Bethesda3 имеют высокую вероятность рака ( $p < 0,01$ ). По данным Д.И. Габаидзе (2019), у пациентов с ФНО в 24,3% выявляется РЩЖ [18]. При размерах ФНО до 2 см частота РЩЖ менее 1%, при размерах более 2 см она значительно возрастает. К таким же выводам пришли А. Pisanu с соавт. (2011) [171]. По наблюдениям Н.В. Ивановой с соавт. (2014), у 40% пациентов с ФРЩЖ диаметр опухоли был более 4 см, при ФА такие размеры наблюдались лишь в 7,5% [25]. У 59% пациентов с ФА размер опухоли равнялся 1–3 см. Но В.Г. Петров и соавт. (2006) не установили зависимости между размерами и ускорением темпов роста ФНО и их вероятной злокачественностью [44].

Несмотря на высокую активность клеток опухолей в подавляющем числе случаев, при ФНО отсутствует гормональная дисфункция ЩЖ, лишь в 1–5% выявляются «токсические аденомы», продуцирующие тиреоидные гормоны в большом количестве [45]. Гипертиреоз регистрируется, как правило, при ФНО более 3 см в диаметре. О.С. Олифирова (2016) предложила у пациентов с ФНО использовать исследование онкомаркеров в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ [42]. В случаях повышения уровня содержания одного или нескольких онкомаркеров выше диагностического порога (галектин-3 > 1,6 нг/мл, ТГ в смыве аспирата ЩЖ > 355,5 нг/мл, РЭА сыворотки крови > 2,0 нг/мл) дает основание говорить о ФРЩЖ.

При цитологическом исследовании аспирационного пунктата ФНО имеются «подводные камни». В ряде случаев цитолог дает заключение Bethesda3 – атипия неясного генеза. Исследования R. Mihai et al. (2009) показали, что значительная часть пациентов с цитологическим заключением Bethesda3 имеет ФРЩЖ. Другим вариантом является заключение Bethesda4 – цитолог видит признаки ФНО, но затрудняется сказать, является ли новообразование доброкачественным или злокачественным. В этом случае риск злокачественного процесса составляет 15–30% [154]. X. Liu et al. (2016) считают, что ни при тонкоигольной аспирационной биопсии, ни при толстоигольной (стержневой) биопсии при быстрозамороженной патологии нельзя отличить ФРЩЖ и ФАЩЖ [149].

Сегодня разработан диагностический молекулярный классификатор, который на основании молекулярно-генетического теста цитологического мазка с высокой долей вероятности позволяет предположить наличие злокачественного процесса в ЩЖ [33]. Метод базируется на оценке экспрессии 11 микроРНК, 4 мРНК, мутации V600E в гене BRAF и отношения митохондриальной и ядерной ДНК методом ПЦР в реальном времени [55]. Применение диагностической панели показало её высокую эффективность (чувствительность – 94,6%, специфичность – 87,8%).

Таким образом, и клинические, и лабораторные, и цитологические исследования не всегда дают конкретный и точный ответ о природе ФНО, то есть сегодня существует очевидная потребность в совершенствовании диагностики, чтобы иметь широкий спектр методик различного плана для дифференциальной диагностики ФНО, позволяющих избежать излишне радикального лечения пациентов с доброкачественными заболеваниями ЩЖ.

Согласно большинству национальных клинических рекомендаций «золотым» стандартом в первой очереди диагностических методов при узловых образованиях ЩЖ наряду с цитологическим исследованием является УЗИ [17, 38, 53, 56, 76].

Результаты первых попыток оценки ультразвуковых изображений узлов ЩЖ, и в частности ФАЩЖ, были опубликованы в 1974 году [112, 169]. За значительный промежуток времени было проведено большое число исследований по поиску ультразвуковых признаков ФНО ЩЖ [21]. Некоторые исследователи [125, 143] считают, что отдельные характеристики ультразвуковых изображений ФНО ЩЖ в режиме серой шкалы можно расценивать как значимые маркеры злокачественности: гипоэхогенность, нечеткость (размытость) и прерывистость контуров [139] и кальцификаты. Другие авторы основными признаками ФРЩЖ считают вертикальную ориентацию, неравномерный гипоэхогенный ободок и патологический сосудистый рисунок [60]. Эти признаки показали значительную корреляцию с ФРЩЖ по сравнению с ФАЩЖ [110]. По данным Российского

онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина, ФРЦЖ чаще визуализируется как гипоехогенное образование (53,3%), ФАЦЖ – как гипоехогенный узел в 21% случаев, а в большинстве случаев изохогенный [24]. В 100% при ФРЦЖ и 96% при ФАЦЖ отмечены ровные контуры. Наличие Halo ободка отмечено у 50 (52%) пациентов с ФНО. При ФРЦЖ этот признак обнаружен в 30%, а при ФА – в 62,1% случаев. Также в качестве достоверных признаков, ассоциированных со злокачественностью ФНОЦЖ, называют отсутствие внутренних кистозных изменений (анэхогенного компонента), отсутствие ободка Halo и большие размеры [194, 218]. Одним из наиболее вероятных признаков ФРЦЖ является выраженный в различной степени кальциноз (при ФРЦЖ – в 53%, при ФА – в 15%). Также считается, что одним из наиболее явных признаков доброкачественности узлового образования ЦЖ, в том числе и ФА, является наличие четкой капсулы [12].

По мнению С.Б. Пиского и В.А. Белобородова (2010) ФАЦЖ и ФРЦЖ часто имеют идентичные УЗИ-характеристики. Данные В-режима и цветного доплеровского картирования не могут быть значимыми признаками для дифференциальной диагностики аденом и рака ЦЖ. ФАЦЖ у 85% больных визуализируются как четко отграниченные образования округлой или округло-овальной формы с ровными и четкими контурами, с изоэхогенной или гипоехогенной структурой. Более половины ФАЦЖ имеют однородную структуру, с четкими и хорошо прослеживаемыми контурами или ярким ободком Halo, который обусловлен отражением оттесненных фолликулов железы, кровеносных и лимфатических сосудов. В 24% наблюдений в ФАЦЖ обнаруживаются кисты или кальцификаты. Таким образом, по мнению авторов, в режиме серой шкалы наиболее информативными признаками ФАЦЖ можно считать гипо- и изоэхогенную структуру, наличие гипоехогенного ободка с четкими и ровными контурами, однородную внутреннюю структуру, кистозные включения и кальцификаты [45].

М. Worowczyk et al. (2021) отметили, что ключевые ультразвуковые признаки РЦЖ изучались в основном при папиллярном РЦЖ и оценки их

эффективности нельзя экстраполировать на ФАЦЖ и ФРЦЖ. При проведении метаанализа они установили, что достоверные значения по вероятности ФРЦЖ имеют протрузия опухоли (OR = 10,19), микрокальцификация (OR = 6,09), неровные края (OR = 5,11), выраженная гипоэхогенность (OR = 4,59) и неправильная форма (OR = 3,6). Наиболее важной особенностью, связанной с повышенным риском FTC, является «выпячивание» капсулы [102].

D. Ou et al. (2020) ретроспективно оценили ультразвуковые изображения ФАЦЖ и ФРЦЖ у 294 пациентов и проанализировали различия. Одиннадцать ультразвуковых признаков были расценены как независимые переменные. Все переменные были проанализированы как одномерным, так и многомерным логистическим регрессионным анализом, в то время как ФАЦЖ и ФРЦЖ были приняты как бинарные результаты. Было установлено, что ведущими параметрами дифференциальной диагностики являются эхогенность, наличие кальцификатов, особенности кровотока, оценка по системе TIRADS и наличие кистозного компонента. При этом логистическая регрессия показала, что нечеткие контуры, интенсивный кровоток, высокие баллы TIRADS, гипоэхогенность, макрокальцификаты и микрокальцификаты ассоциируются с ФРЦЖ [163].

W. Li (2021) провели ретроспективное исследование 28 подтвержденных ФРЦЖ и 53 ФАЦЖ. Были оценены ультразвуковые особенности опухолей. При логистическом регрессионном анализе было установлено, что толстый, нерегулярный и/или прерывистый ореол со сателлитными узелками или без них, гипоэхогенная или выраженная гипоэхогенная эхогенность, солидность, микро- или макрокальцификации коррелировали с риском ФРЦЖ [146].

Изучение большого числа работ о ФНО ЦЖ показало, что акцент на перечисленные ультразвуковые признаки не решает принципиально вопрос дифференциальной диагностики, все указанные признаки имеют низкие положительные прогностические значения (от 55,6% до 61,2%) при дифференцировке доброкачественной ФАЦЖ и злокачественного ФРЦЖ [215]. По мнению С.Б. Пинского и В.А. Белобородова (2010), перечисленные

ультразвуковые признаки могут быть не только при других доброкачественных узловых образованиях ЩЖ, но и при РЩЖ. По их данным показатели УЗИ при ФАЩЖ были следующими: точность – 60%, чувствительность – 54%, специфичность – 74%. При этом они подчеркнули, что отсутствуют абсолютно значимые и патогномоничные сонографические признаки [45].

Большой и разноплановый опыт изучения ФНО ЩЖ в различных клиниках в разных странах позволил говорить о том, что имеется ряд эхографических признаков, которые с различной частотой встречаются при различных вариантах ФНО ЩЖ. В то же время подчеркивается, что их нельзя считать патогномоничными и нельзя им полностью доверять. В качестве решения было предложено использовать ЭВМ-обработку изображений ФНО ЩЖ, что позволило бы исключить элемент субъективизма [50, 107, 190, 208].

Shin I. et al. (2020) изучили возможности машинной обработки ультразвуковых изображений с целью дифференциации ФАЩЖ и ФРЩЖ на этапе предоперационного УЗИ [193]. На основе ретроспективного анализа 348 узлов ЩЖ два опытных радиолога независимо классифицировали узлы в соответствии с рекомендациями АТА (2015) [128]. Кроме этого, из 96 рандомных ультразвуковых признаков были отобраны десять наиболее важных, которые использовались в качестве конечных входных переменных в моделях классификаторов на основе искусственной нейронной сети (ИНС) и машины опорных векторов (SVM). Чувствительность, специфичность и точность ответов двух опытных радиологов в различении ФНО ЩЖ составили 24,0%, 84,0% и 64,8%, соответственно. Чувствительность, специфичность и точность моделей на основе ИНС и SVM составили 32,3%, 90,1%, 74,1% и 41,7%, 79,4% и 69,0%, соответственно.

Ультразвуковые технологии находятся в постоянном развитии. За последние годы вышло значительное число статей [3, 14, 20, 37, 82] и защищено большое количество диссертаций [13, 27, 61, 94], посвященных

новым ультразвуковым методикам и технологиям, применяемым при патологии ЩЖ. Публикации последних лет указывают на то, что в лучевой диагностике ФНО ЩЖ наиболее перспективным является мультипараметрическое УЗИ [35, 64], включающее в себя кроме традиционного В-режима инновационные опции метода, а также использование систем стратификации риска РЩЖ [46, 93].

На сегодняшний день в мире разработано несколько систем стратификации риска РЩЖ на основании оценки ультразвукового изображения: TIRADS [132, 133], EU-TIRADS [178, 179], ARC-TIRADS [202], TI-RADS-K [164], BTA [170] ATA [128], AACE/ACE-AME [144]. В России также появились системы стратификации – TI-RADS [83] и TLA\_RU [69]. По мнению Е.П. Фисенко (2019), они несомненно увеличивают эффективность УЗИ ЩЖ [82]. Системы получили высокую оценку практикующих врачей ультразвуковой диагностики и эндокринологов. А.Д. Зубов, О.В. Сенченко (2016) на основе анализа тренинга врачей ультразвуковой диагностики пришли к выводу, что внедрение TIRADS оптимизирует диагностику и предупреждает потерю части информации специалистами УЗИ [23]. А.С. Аметов с соавт. (2018) установили, что при внедрении системы TIRADS уменьшилось число ошибочных решений врачей первичного звена при выборе лечебно-диагностической тактики при патологии ЩЖ [4].

В основе каждой из систем лежит принцип дифференциации и градации ультразвуковых изображений ЩЖ с учетом интегрального анализа совокупности отдельных ультразвуковых признаков и особенностей. С учетом того, что признаков много и варианты их оценок индивидуальны и каждая из систем наряду с достоинствами обладает и недостатками, различаются оценки специалистов по эффективности систем [218]. А.М. Кос et al. (2020) на основе анализа 597 узлов ЩЖ отметили, что самые высокие показатели точности оказались у системы ACR-TIRADS (59,93%), а менее значимые у систем ATA – 55,20% [128] и EU-TIRADS – 51,25% [140]. Коэффициенты чувствительности и специфичности этих рекомендаций были следующими; ATA (82,22; 53,47),

ACR-TIRADS (48,89; 60,63) и EU-TIRADS (86,67; 48,99). По данным В. Migda (2018), при ROC-анализе (163 случая) лучшие показатели в дифференциальной диагностике узлов ЩЖ имеет классификация AACE/ACE-AME с площадью под кривой (AUC) 0,896, за которой следуют TI-RADS-K (AUC = 0,872), TIRADS (AUC = 0,774) и EU-TIRADS (AUC = 0,729). При этом системы имели разную чувствительность (AACE/ACE-AME = 0,938, TI-RADS-K = 0,813, TIRADS = 0,625, EU-TIRADS = 0,875) и специфичность (AACE/ACE-AME = 0,667, TI-RADS-K = 0,864, TIRADS = 0,769, EU-TIRADS = 0,293) [153]. Л.А. Тимофеева (2019) (665 изображений узлов ЩЖ) получила несколько иные данные, соответственно площадь под кривой, чувствительность и специфичность систем были следующими: TIRADS (0,972; 0,910; 0,914), EU-TIRADS (0,826; 0,893; 0,721), AACE/ACE-AME (0,828; 0,893; 0,745), ACR-TIRADS (0,964; 0,896; 0,963), ATA (0,917; 0,863; 0,957), TI-RADS K (0,959; 0,821; 0,979), BTA (0,823; 0,899; 0,745), TLA\_RU (0,954; 0,875; 0,957) [61, 69].

Подобные позитивные итоги при использовании системы ACR TI-RADS получил R. Tarrouni (2019) [200]. Вместе с тем значительная часть специалистов считает наиболее эффективными другие системы, в частности EU-TIRADS [59, 81, 130, 197].

Европейская система TIRADS (EU-TIRADS) была предложена более 10 лет назад, но затем неоднократно редактировалась [145, 178, 179, 181]. В 2017 году G. Russ с группой международных экспертов по просьбе Исполнительного комитета Европейской тиреоидной ассоциации представили свой вариант системы под грифом Евро-Тирадс (EU-TIRADS) [178, 179]. В отличие от других систем создатели EU-TIRADS предложили отказаться от стандартизации оценки кровотока из-за низкой эффективности и воспроизводимости, но предложили комплексное использование В-режима (серой шкалы) и эластографии. С. Tugendsam et al. (2018) в ходе ретроспективной оценки 195 протоколов УЗИ ЩЖ у пациентов с гистологически установленными папиллярными карциномами (45), фолликулярными карциномами (8) и доброкачественными узлами ЩЖ (142)

пришли к выводу о целесообразности применения EU-TIRADS в районах с дефицитом йода. При РЩЖ чувствительность была 85%, а специфичность – 45%. Однако авторы указали на различную эффективность EU-TIRADS при различных вариантах РЩЖ. Если при папиллярном РЩЖ система была эффективна (в сравнении с доброкачественными узлами ЩЖ –  $p < 0,001$ ), то при ФРЩЖ система была неэффективна [205].

Значительное число исследований было посвящено критериальным оценкам комплексного применения систем стратификации риска ультразвуковых изображений и морфологической системы Bethesda [209]. По данным M. Castellana et al. (2020), самый низкий уровень пропущенных ФРЩЖ был зарегистрирован с использованием K-TIRADS и EU-TIRADS; следовательно, данные системы могут считаться эффективными при отборе потенциальных пациентов с ФРЩЖ для ТАПБ [106]. Подобные результаты были получены G. Periakaruppan (2018) и R. Mistry (2020) [155, 168].

Однако отношение к системам стратификации в мире неоднозначное. По данным S.P. Hawkins et al. (2021), точность TIRADS низкая, хотя установлено, что риск наличия РЩЖ в узлах категории TIRADS5 был в 5,1 раза выше, чем в TIRADS3. Авторы из Новой Зеландии также считают, что использование TIRADS является дорогостоящим и свидетельствует о провале политики здравоохранения. Резюмируя, они предлагают дополнительно изучить вопрос о том, заслуживает ли TIRADS постоянного использования и продвижения [129].

W. Yang (2020) оценил 92 случая гистологически исследованных узлов ЩЖ, у которых было получено цитологическое заключение Bethesda4 (фолликулярная неоплазия): в 61% узлы были доброкачественными, а в 39% злокачественными. По градации систем ATA только 47% узлов были злокачественными, по системе TIRADS-K – 53%, по системе ACR-TIRADS – 50%. По мнению исследователей, при выявлении РЩЖ система ATA имела чувствительность – 25%, специфичность – 82%, система K-TIRADS имела чувствительность – 25% и специфичность 85%, система ACR-TIRADS имела

чувствительность – 25%, а специфичность – 84%. Таким образом, ни одна из систем не дала статистически значимой корреляции между категорией риска УЗИ и риском малигнизации (ROM) ( $P = 0,30, 0,72, 0,28$ ) у пациентов с узлами ЩЖ категории Bethesda4 [213].

Таким образом, значительное число публикаций указывает на то, что УЗИ не позволяет достоверно проводить дифференциальную диагностику ФНО ЩЖ, а может и должно использоваться при отборе больных для ТАПБ и при ее выполнении. Для данной цели в наибольшей степени соответствует российская система TLA\_RU (2019), ставящая своей задачей отбор пациентов для ТАПБ [61]. Кроме того, в 2020 году появилась вторая отечественная система оценки ультразвуковых изображений ЩЖ [83]. На сегодняшний день публикации, освещающие возможности этих российских систем в сравнении зарубежными разработками при диагностике ФНО ЩЖ, в научной медицинской литературе отсутствуют.

Одной из перспективных ультразвуковых технологий, используемых при диагностике новообразований ЩЖ, является соноэластография [36, 40, 43, 68, 71, 131, 151, 172, 188, 189]. По мнению Е.С. Шикиной (2016), ультразвуковая эластография, обладает хорошими диагностическими возможностями при выявлении новообразований ЩЖ, особенно при диагностике папиллярного РЩЖ [90]. То, что эластография может быть полезной при диагностике папиллярного РЩЖ показали и другие исследования. Изучив возможности TIRADS и эластографии, ученые пришли к выводу, что TIRADS оказалась точной при стратификации риска злокачественных новообразований, а эластография имеет высокую отрицательную прогностическую ценность при недиагностируемых узлах ЩЖ [101, 130, 165, 174]. Эластография показала самую высокую диагностическую эффективность для категории TIRADS4a с высокими чувствительностью (100%), специфичностью (85,7%), отрицательной прогностической ценностью (100%), положительной прогностической ценностью (50%) и точностью (87,5%) для критериев Asteria.

С учетом того, что при исследовании в В-режиме пациентов с ФНО ЩЖ не всегда удавалось достоверно определить характер процесса, при

внедрении эластографии появилась перспектива улучшения дифференциальной диагностики ФНО [115]. В 2007 году N. Fukunari опубликовал работу о том, что 94,1% ФАЦЖ имели высокую эластичность, а все ФРЦЖ имели смешанную эластичность с чередованием эластичных и жестких участков [118]. Это позволило прийти к заключению о том, что эластография дает возможность дифференциации ФАЦЖ и ФРЦЖ.

По данным А.Е. Samir (2015), при ФНО ЦЖ показатели модуля Юнга доброкачественных поражений были от 8,40 до 50,31 кПа (среднее значение для 16,19 кПа). Для злокачественных образований среднее значение составляло 31,69 кПа (диапазон 10,97–50,31 кПа) со статистически значимой разницей между двумя группами ( $P < 0,001$ ). Высокие показатели модуля Юнга были характерны для ФРЦЖ (AUC = 0,81 (95% ДИ 0,62–1,00). В качестве порогового значения для ФАЦЖ был принят показатель 22,3 кПа. При замерах ниже порогового эффективность установления диагноза ФАЦЖ определялась параметрами: чувствительность – 82%, специфичность – 88%, положительная прогностическая ценность – 75% и отрицательная прогностическая ценность – 91%, соответственно [182]. Многофакторный анализ, выполненный Р.Н.М. Moraes (2021), показал, что эластография обладает более высокой диагностической мощностью при оценке риска узлов градации Bethesda3-4 (AUC-ROC = 0,98) [156]. Подобные результаты получил V. Cantisani (2012), используя strain ratio. Оптимальным значением был определен порог SR = 2,05. Среди 140 узлов ЦЖ были 6 ФРЦЖ и 30 ФАЦЖ [105]. Необходимо отметить, что пороговое значение, определенное авторами, является достаточно спорным, поскольку отмечается и при доброкачественных образованиях с явлениями фиброза и кальциноза [53].

Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, не все последующие исследования подтвердили высокую эффективность эластографии в диагностике ФНО ЦЖ [206]. L. Rubaltelli et al. (2008) пришли к выводу, что более 70% ФРЦЖ имеют такие же эластографические параметры, как и ФАЦЖ [176]. По данным X. Liu et al. (2020), скорость распространения

поперечных волн при эластографии сравнима при ФРЦЖ и ФАЦЖ. Среднее значение SWS ФРЦЖ было равно  $2,29 \pm 0,64$  м/с, что было немного выше, чем SWS ФАЦЖ ( $1,94 \pm 0,68$  м/с) ( $P = 0,023$ ). AUC составила 0,655, что свидетельствует о невысокой эффективности метода при дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ [148]. М. Ruhlmann (2014) считает, что эластография в реальном времени не может надежно идентифицировать скинтиграфически гиперфункциональные узелки ЩЖ как доброкачественные [177]. Точность эластографии при оценке, по крайней мере, «горячих» узлов ЩЖ вызывает сомнения.

В научной литературе имеется большое число публикаций, посвященных возможностям эластографии при опухолях ЩЖ [167]. Но обращает на себя внимание, что авторы делают акцент на папиллярном, медуллярном и анапластическом РЦЖ и стараются избегать оценок ФНО ЩЖ (ФАЦЖ и ФРЦЖ). Сегодня отсутствуют цветовые и цифровые критерии эластографии, позволяющие дать уверенное заключение о доброкачественности или злокачественности ФНО ЩЖ [214]. С учетом того, что эластография – «молодая» технология, несомненно в будущем будут выработаны аргументированные критерии, а на сегодняшний день исследования, посвященные оценке возможностей эластографии при диагностике ФНО ЩЖ, несомненно актуальны.

В качестве одного из дифференциально диагностических тестов доброкачественности очаговых образований ЩЖ с 40-х годов XX века считалась оценка функциональной активности ЩЖ и образований, выявленных в ней [41, 86]. Именно тогда было предложено использовать скинтиграфию для оценки йодпоглотительной возможности узлов ЩЖ. Именно тогда было высказано предположение о том, что йод накапливают только доброкачественные ФАЦЖ, а РЦЖ такой способностью не обладает [184].

В 2016 году Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) выступила с заявлением, что скинтиграфия ЩЖ по-прежнему имеет свое место в диагностике узловых заболеваний ЩЖ, особенно в регионах с

известным сниженным дефицитом йода [210]. J. Meller et al. (2002) предложили в районах с дефицитом йода считать сканирование ЩЖ диагностической процедурой первой линии в случаях подозрения на злокачественное новообразование ЩЖ [152]. В других работах предлагается шире использовать сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом (МИБИ) в качестве диагностической процедуры второй линии для прогнозирования злокачественных новообразований в «холодных» узлах ЩЖ при получении «неопределенных» цитологических заключений ТАПБ категорий Bethesda3 и Bethesda4 [173].

По мнению В. Noto (2020) и F. Ianni (2013) сцинтиграфия ЩЖ способна выявлять у эутиреоидных пациентов гиперфункциональные узлы, связанные с низким риском злокачественности [134, 162]. Подобного же мнения придерживаются I. Nabirour et al. (2016), утверждая, что пациенты с гиперфункционирующими узлами ЩЖ могут лечиться без проведения ТАПБ [160]. О.В. Гулинская и соавт. (2020), проанализировав 23 наблюдения, пришли к заключению, что на основании сцинтиграфической картины возможна дифференцировка ФАЩЖ и ФРЩЖ [19].

Многие ученые считают, что сцинтиграфия при узловой патологии ЩЖ должна применяться так же широко, как и УЗИ [49]. Были даже предложения включения сцинтиграфии в протоколы TIRADS. Однако до настоящего не сформированы критерии, по которым отдельные категории TIRADS могли бы быть основанием для выполнения сцинтиграфии. Вопрос, насколько сцинтиграфия ЩЖ способна улучшить специфичность существующих стратификационных систем, до конца не решен [159]. Также предпринимались попытки комплексной оценки сцинтиграфии и эластографии у пациентов с функционирующими узлами [203]. Авторы пришли к заключению, что автономно функционирующие узлы ЩЖ имеют разную эластичность при эластографии в реальном времени, независимо от снижения уровня тиреотропного гормона и сцинтиграфической картины. Авторы согласились с рекомендациями АТА, что эластография

не должна учитываться при стратификации риска рака в функционирующих узлах ЩЖ [203].

Вместе с тем есть публикации о том, что сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Пертехнетатом при ФНО ЩЖ не всегда достоверна при дифференциальной диагностике. Постулат, что «холодный» узел ЩЖ, не накапливающий изотоп, потенциально является злокачественным, не выдержал проверку – большая часть аденом при сцинтиграфии оказываются «холодными», а в 4% случаев ФРЩЖ отмечается накопление изотопа в опухоли («горячие»). По данным Н.В. Ивановой (2014), радиоизотопное исследование имеет низкую информативность в диагностике ФНО: у 73,6 % пациентов с ФАЩЖ узел был гипофункционирующим, а при ФРЩЖ – в 88 % случаев. «Горячие» узлы выявлены у 26,3% больных ФАЩЖ и у 12 % – с ФРЩЖ [25]. О неспецифичности метода говорит и тот факт, что G.L. Kanthan et al. (2016) установили, что ПЭТ/КТ-сканирование с  $^{68}\text{Ga}$ -простатоспецифическим мембранным антигеном позволяет выявлять ФАЩЖ [138]. С.Ю. Кадочникова и соавт. (2014) считают, что сцинтиграфия при дооперационной диагностике рака ЩЖ обладает недостаточными чувствительностью и специфичностью, поэтому она не может быть ведущей при исследовании узлов ЩЖ, может проводиться только в комплексе с УЗИ и ТАПБ [26]. А.Ю. Абросимов с соавт. (2020), изучив клинкоморфологические характеристики ФНО ЩЖ, пришли к выводу, что радиоизотопное исследование (наряду с УЗИ и гормональным статусом) не может служить основой для постановки окончательного диагноза ФАЩЖ или ФРЩЖ [2].

Таким образом, в отношении возможностей сцинтиграфии при диагностике ФНО ЩЖ отсутствует единое мнение. Но необходимо признать, что в ряде случаев радиоизотопное исследование дает важную дополнительную информацию, которая при сопоставлении ее с результатами других методов исследования, позволяет правильно выстраивать лечебно-диагностическую тактику.

## Заключение

Вопросы диагностики и лечения очаговой патологии ЩЖ по-прежнему находятся в поле зрения врачей разных специальностей [48]. Появление новых данных о патогенезе узлов и опухолей ЩЖ, новых методов диагностики и лечения привели к тому, что формулируются четкие лечебно-диагностические решения, которые формируют клинические рекомендации и протоколы. На сегодняшний день предложены рекомендации по узловому зобу, медуллярному раку, папиллярному раку, анапластическому раку, многоузловому токсическому зобу [8, 9]. В указанный перечень не попали ФНО ЩЖ. Особенности морфологии, развития, клинического течения [122] и данных методов диагностики не позволили сформулировать четкую концепцию при этом варианте патологии ЩЖ [6].

Однако специалисты не оставляют попыток найти решение. Одним из них является использование методов лучевой диагностики, в первую очередь мультипараметрического УЗИ [191]. Попытки поиска характерных признаков не дали результата. Большинство изображений ФАЩЖ и ФРЩЖ имели идентичные признаки. Дальнейший анализ УЗИ изображений привел к созданию систем стратификации риска РЩЖ [15], которые хорошо зарекомендовали себя при папиллярном РЩЖ. Однако ни одна из существующих систем не способна достоверно дифференцировать ФАЩЖ и ФРЩЖ. Также отсутствует сравнительный анализ зарубежных и отечественных систем оценки ультразвуковых изображений.

Внедрение эластографии было принято специалистами с пониманием того, что появился метод, способный решить проблему дооперационной диагностики опухолей ЩЖ [52], в том числе ФНО. Были получены обнадеживающие результаты, но затем им на смену пришли критические статьи, указывающие на то, что эластография наиболее эффективна при «жестких» РЩЖ [89, 90], в частности при папиллярном, и недостаточно объективна при «мягких» (ФРЩЖ).

Помимо УЗИ определенными диагностическими возможностями обладает радиоизотопное исследование [199], которое позволяет диагностировать ФНО ЩЖ исходя из функциональной активности узла. Большинство ФРЩЖ не способно накапливать радиофармпрепарат. А вот ФАЩЖ гетерогенны и не все в одинаковой мере способны накапливать изотопы [135, 142]. Таким образом, сцинтиграфия не стала ключевым методом дифференциальной диагностики ФНО ЩЖ.

На основе анализа публикаций отечественной и зарубежной научной литературы можно сказать, что вопросы диагностики ФНО ЩЖ, в том числе применения стратификационных систем, эластографии и сцинтиграфии, остаются актуальными и нуждаются в дальнейших исследованиях.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Объект исследования

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

На основании поставленной цели и задач было выполнено исследование. Оно было нерандомизированным, ретроспективным, открытым, независимым, одномоментным, когортным. Основой для исследования были сведения из базы данных о пациентах с опухолями ЩЖ, оперированными в Автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Перед поступлением всем больным выполнялись УЗИ ЩЖ и ТАПБ узлов ЩЖ с цитологическим исследованием (оценка по TBSRTC-Bethesda). Все пациенты были оперированы в плановом порядке. Характер и объем операции определялись морфологическими изменениями в ЩЖ. Все пациенты при поступлении в клинику дали информированное согласие на проведение назначенного лечения.

Критериями включения в исследование были документальный факт (история болезни) выполненного оперативного вмешательства и убедительные данные о наличии у пациента ФНО (ФАЩЖ или ФРЩЖ), подтвержденных патоморфологическим исследованием препаратов ЩЖ, удаленных в ходе операций. При изучении историй болезни в качестве критериев исключения были установлены:

- 1) варианты сомнительных морфологических заключений;
- 2) несоответствие оформления протокола УЗИ отобраным системам стратификации (отсутствие описания обязательных признаков, учитываемых при ранжировании);

3) несоответствие локализации опухоли по заключениям УЗИ и операционным протоколам;

4) отсутствие в описании сцинтиграфии обязательных показателей (степень захвата изотопа, несоответствие зон захвата изотопа с данными УЗИ).

На основании критериев отбора и исключения из общего числа больных (2076 больных с патологией ЩЖ), находившихся на амбулаторном обследовании и стационарном лечении в Автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики г. Чебоксары, были отобраны 222 клинических наблюдения. Все пациенты были оперированы по поводу ФНО. На основании выборки проведен анализ документации, все пациенты при госпитализации дали информированное согласие на доступ к индивидуальным данным. Вся информация о пациентах заносилась в базу данных, которая была использована в дальнейшем для выполнения статистической обработки и анализа.

По протоколам патоморфологического исследования у 86 больных была установлена ФАЩЖ, а у 136 больных – ФРЩЖ. Среди пациентов, отобранных для изучения, женщин оказалось 187 (84,23%), мужчин – 35 (15,77%). И в группе больных ФАЩЖ, и в группе больных ФРЩЖ преобладали женщины, соответственно 77 (89,53%) и 110 (80,88%) (Рисунок 2.1). Таким образом, группы пациентов с ФНО недостоверно отличались по полу.

Возраст пациентов с ФНО был от 18 до 88 лет (средний возраст –  $47,9 \pm 12,5$  года) (Таблица 2.1). Большая часть больных была в возрасте от 41 до 60 лет (110 человек; 49,54%), старше 60 лет был 41 человек (18,47%).

Средний возраст пациентов с ФРЩЖ (18–88 лет) был  $49,2 \pm 13,2$  года, моложе 40 лет были 44 человека (32,35%), к старшей возрастной группе (60 лет и более) относились 30 человек (22,06%) (Таблица 2.2). Пациенты с ФАЩЖ (18–78 лет) были незначительно моложе (в среднем –  $45,9 \pm 11,4$  года), моложе 40 лет были 27 пациентов (31,40%), возраст 60 лет и более имели 112 человек (12,79%). Достоверные отличия в группах ФНО по возрасту отсутствовали ( $p = 0,0954$ ).

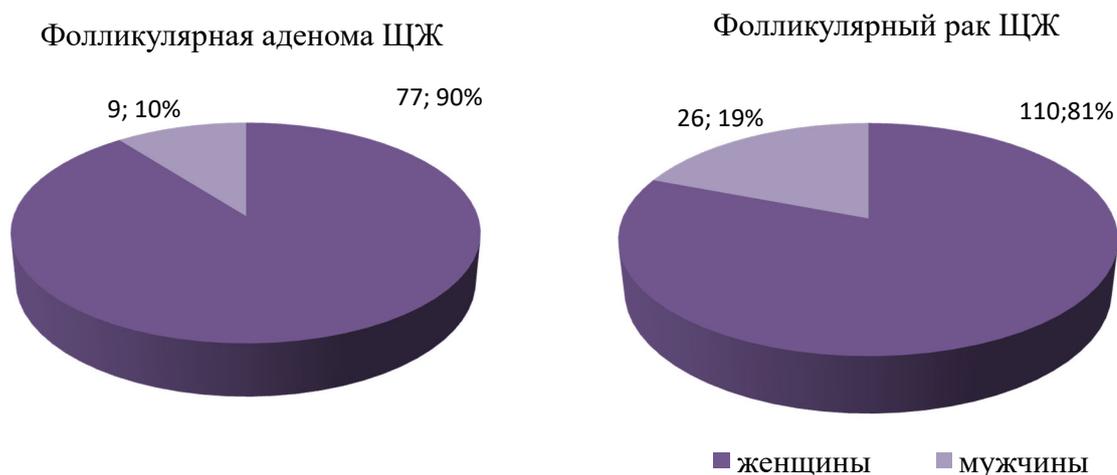


Рисунок 2.1 – Соотношение пациентов по гендерному признаку в группах фолликулярных неоплазий

Таблица 2.1 – Распределение больных с ФНО по полу и возрасту

Возраст	Пол		Всего
	женщины	мужчины	
До 20 лет	9(4,09%)	0 (0%)	9 (4,09%)
21–30 лет	24 (10,81%)	2 (0,90%)	26 (11,71%)
31–40 лет	29 (13,06%)	7 (3,15%)	36 (16,22%)
41–50 лет	40 (18,02%)	10 (4,50%)	50 (22,52%)
51–60 лет	50 (22,52%)	10 (4,50%)	60 (27,02%)
61–70 лет	22 (9,91%)	3 (1,35%)	25 (11,26%)
Старше 70 лет	13 (5,86%)	3 (1,35%)	16 (7,21%)
Всего	187 (85,86%)	35 (14,14%)	222 (100%)

Таблица 2.2 – Распределение пациентов с фолликулярными аденомами и фолликулярным раком ЩЖ по полу и возрасту

Возраст	ФРЩЖ (136; 100%)		ФАЩЖ (86; 100%)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
До 20 лет	0	6 (4,41%)	0	3 (3,49%)
21–30 лет	1 (0,74%)	13 (9,56%)	1 (1,16%)	11 (12,79%)
31–40 лет	4 (2,94%)	20 (14,71%)	3 (3,49%)	9 (10,47%)
41–50 лет	8 (5,88%)	19 (13,97%)	2 (2,33%)	21 (24,42%)
51–60 лет	7 (5,15%)	28 (20,59%)	3 (3,49%)	22 (25,58%)
61–70 лет	3 (2,21%)	14 (10,29%)	0	8 (9,30%)
Старше 70 лет	3 (2,21%)	10 (7,35%)	0	3 (3,49%)
Всего	26 (19,12%)	110 (80,88%)	9 (10,47%)	77 (89,53%)

При дооперационном обследовании пациентов (клиническое обследование, УЗИ) оформлялся стандартный протокол с описанием всех выявленных узлов. При реализации представленной работы у пациентов выполняли подробную оценку лишь узла, в котором наличие ФНО было подтверждено в ходе патоморфологического исследования. Это было обязательным условием как при моноузловом, так и при многоузловом поражении. При выявлении нескольких узлов (многоузловой зоб или комплекс вариантов патологии: РЩЖ и коллоидный зоб или аденома и коллоидный зоб) выбор делали в пользу опухоли. В последующем наличие сопутствующих изменений в ЩЖ не анализировали.

По локализации узлы ЩЖ распределялись следующим образом: чаще они выявлялись в нижних полюсах долей ЩЖ, реже – в перешейке и верхних полюсах. Преимущественно ФНО находились в правой доле ЩЖ, расположение ФНО ЩЖ различной морфологии по долям ЩЖ представлено в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Расположение фолликулярных неоплазий в ЩЖ

Фолликулярная неоплазия	Количество больных	Расположение ФНО ( <i>n</i> / % в группе)		
		правая доля	перешеек	левая доля
Фолликулярная аденома	86	46/53,5	5/5,8	35/40,7
Фолликулярный рак	136	73/53,6	7/5,1	56/41,2
Итого	222	119 (53,5%)	12 (5,7%)	91 (40,7%)

Средние размеры ФНО ЩЖ, которые вошли в исследование, составили  $22,1 \pm 2,2 \times 16,1 \pm 1,4 \times 14,3 \pm 1,2$  мм, средний объем –  $3,7 \pm 1,23$  см<sup>3</sup> (Таблицы 2.4 и 2.5). Значительный разброс показателей объясняется различными размерами ФНО: длина – от 7 мм до 59 мм, ширина – от 8 мм до 46 мм, толщина – от 7 мм до 39 мм.

На первом этапе исследования ставилась задача оценить спектр (набор) ультразвуковых признаков очаговых образований ЩЖ, характеризующих ФНО (ФАЩЖ и ФРЩЖ). Для анализа диагностической значимости признаков, выявляемых при УЗИ ЩЖ, было проведено ретроспективное

одномоментное когортное поперечное изучение данных обследования 222 пациентов, которым ранее в клинике были выполнены операции. Была проведена оценка прогностической возможности стратификационных систем (EU-TIRADS, TLA\_RU и российской версии TI-RADS [83]) при дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ.

Таблица 2.4 – Размеры фолликулярных аденом ЩЖ, включенных в работу

Показатели	Среднее значение	Min	Max	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Длина, см	2,29	0,79	6,3	1,22	0,24
Ширина, см	1,60	0,68	4,31	0,81	0,18
Толщина, см	1,36	0,6	3,8	0,70	0,16
Объем, см <sup>3</sup>	3,6	0,05	30,3	6,39	1,27

Таблица 2.5 – Размеры локусов фолликулярного рака ЩЖ, включенных в работу

Показатели	Среднее значение	Min	Max	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Длина, см	2,32	0,80	6,1	1,23	0,21
Ширина, см	1,64	0,77	4,54	0,86	0,17
Толщина, см	1,37	0,7	3,9	0,73	0,14
Объем, см <sup>3</sup>	3,7	0,05	30,9	6,41	1,29

На втором этапе данного исследования изучали возможности соноэластографии в дифференциальной диагностике ФНО (ФАЩЖ и ФРЩЖ) с целью включения методики в диагностический алгоритм. В соответствии с поставленной задачей критериями отбора пациентов были морфологически подтвержденное наличие ФНО, наличие протоколов УЗИ и соноэластографии. Исследование было нерандомизированным ретроспективным когортным, в ходе него изучали данные 100 пациентов, из них у 69 человек наряду с УЗИ применяли СЭГ: компрессионную эластографию (КЭГ) и точечную эластографию сдвиговой волны (ЭСВ).

Третий этап работы имел своей целью оценку возможностей сцинтиграфии в диагностике ФНО ЩЖ (ФАЩЖ и ФРЩЖ) для обоснования

включения метода (сцинтиграфии) в диагностический алгоритм ФНО ЩЖ. Основой анализа послужили ретроспективные предоперационные данные сцинтиграфии у 67 пациентов с подтвержденными ФНО ЩЖ. В соответствии с критериями отбора (морфологически подтвержденное наличие ФНО, наличие протоколов УЗИ и сцинтиграфии) была сформирована исследуемая группа.

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

Отбор больных для обследования и формирования групп ФНО (ФАЩЖ и ФРЩЖ) осуществляли на основании выполненных ранее клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических исследований (таким образом, исходы наступили до начала исследования), в соответствии с классификацией медицинских исследований выполненное исследование можно определить как когортное ретроспективное.

Условием включения пациентов в обследование было установление ФНО ЩЖ, засвидетельствованное данными УЗИ, патоморфологии и операционного протокола. Когортное исследование проводилось в одном лечебно-научном учреждении (одноцентровое). Исходя из этого по Оксфордской классификации доказательности научных свидетельств уровень доказательности исследования может быть оценен как «2», а рекомендации по результатам исследования могут быть отнесены к категории «В».

## **2.2. Методы исследования**

Все пациенты, представленные в работе на предоперационном этапе, были осмотрены онкологом (сбор жалоб, анамнеза, осмотр, пальпация шеи). Клиницист давал оценку общему состоянию больных, оценивал сопутствующую патологию других органов и систем. При осмотре шеи оценивали видимые косметические отклонения, отмечали признаки сдавления вен шеи. При пальпации оценивали увеличение ЩЖ, определяли

степень ее увеличения, плотность, болезненность и подвижность при глотании ЩЖ. При выявлении узловых образований в ЩЖ определяли их локализацию, размеры, плотность и подвижность.

В рамках предоперационного обследования обязательно производили общий анализ крови, биохимический анализ крови, а также уточняли уровни в крови свободных фракций тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ). На амбулаторном этапе всем пациентам выполнялось цитологическое исследование (ТАПБ) под контролем УЗИ с оценкой цитологической картины в рамках ТГх TBSRTC (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology). Данные амбулаторных исследований сопоставляли с результатами послеоперационного патоморфологического исследования.

### **2.2.1. Ультразвуковое исследование**

Всем больным, включенным в исследование, на этапе амбулаторного предоперационного обследования выполнялось УЗИ органов шеи (в том числе ЩЖ). Обследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. УЗИ проводили сотрудники отделения, в том числе и соискатель, с помощью аппаратов Aplio XG (Toshiba, Япония) и SonoScape с линейными датчиками с частотой 7–14 МГц.

При выполнении УЗИ обследуемые находились в положении лежа на спине с запрокинутой головой с подложенным под плечи валиком. При необходимости (оценка задних сегментов долей ЩЖ, частично за грудиное расположение ЩЖ) просили обследуемого совершать движения головой из стороны в сторону 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; цветное и энергетическое доплеровское картирование; эластографию или эластометрию.

При сканировании в продольных и поперечных плоскостях в В-режиме давалась оценка расположению, форме и размерам ЩЖ. Измеряли длину, ширину и толщину правой и левой долей ЩЖ, рассчитывали ее объем. При обнаружении пирамидальной доли проводили ее оценку, но в суммарный объем органа ее не включали из-за малого объема.

Определяли узловые образования в ЩЖ, их количество, расположение, размеры. С учетом цели и задач исследования в протоколах УЗИ пациентов с ФНО особое внимание уделяли описанию признаков узлов, установленных в ходе выполнения В-режима. При выполнении ЦДК/ЭК оценивали характер кровотока, сосудистый рисунок и выраженность васкуляризации. Выявленные при изучении протоколов УЗИ ультразвуковые признаки переносились в стандартизированный протокол (Рисунок 2.2).

Поскольку одной из задач была оценка ультразвуковых изображений с помощью экспертных систем EU-TIRADS, TLA\_RU (2019) и TI-RADS (2020, российская версия), особое внимание уделяли описанию в протоколах тех признаков, которые используют указанные экспертные системы. Акцент делался на обязательной и конкретной оценке признаков, используемых системами стратификации риска РЩЖ. При отсутствии в описании УЗИ хотя бы одного признака клинический случай из исследования исключался.

Железа расположена типично. Толщина перешейка 6 мм.			
Правая доля		Левая доля	
Толщина	21 мм	Толщина	17 мм
Ширина	23 мм	Ширина	23 мм
Длина	66 мм	Длина	60 мм
Объем	15,9 см <sup>3</sup>	Объем	11,7 см <sup>3</sup>
<b>Суммарный объем 27,6 см<sup>3</sup></b>			
В нижнем сегменте у передней поверхности гиперэхогенный узел 6*8*6мм с выраженной аморфной кальцинацией, деформирующий капсулу, кровоток интенсивный.			
Контур железы ровные. Вне узла ткань однородна, обычной эхогенности.			
В режиме ЦДК и ЭД кровотоков не изменен.			
Суммарный объем долей превышает стандарты ВОЗ (25см <sup>3</sup> ).			
Увеличение лимфоузлов шеи и надключичных областей не выявлено.			
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ:</b> Увеличение щитовидной железы 1 степени. Узел правой доли. TIRADS 4-5.			

Рисунок 2.2 – Образец протокола УЗИ щитовидной железы

Так как экспертные системы по-разному оценивают диагностическую ценность различных признаков, а также то, что в медицинской статистике актуален принцип «чем больше анализируемых признаков, тем больше вероятность получения достоверной информации», были определены 15 ультразвуковых признаков, фиксация которых была обязательной.

К числу анализируемых признаков были отнесены:

- 1) ровность границ;
- 2) четкость контуров;
- 3) эхогенность;
- 4) форма (ориентация);
- 5) эхоструктура;
- 6) строение;
- 7) наличие макрокальцинатов;
- 8) наличие микрокальцинатов;
- 9) признак «высота > ширины»;
- 10) наличие ободка Halo;
- 11) особенности васкуляризации узла;
- 12) региональная лимфаденопатия;
- 13) периферическое обызвествление;
- 14) наличие жидкостного компонента;
- 15) признаки внетиреоидного (extrathyroidal) распространения.

Акустические эффекты не оценивали. Для систематизации и удобства математического анализа все данные протоколов были внесены в оригинальную базу данных. На основании систематизированных данных проводилась оценка изображений ФНО ЩЖ по системам EU-TIRADS(2017), TLA\_RU (2019) и TI-RADS (2020, российская версия).

## 2.2.2. Использование экспертных систем стратификации риска РЩЖ

Заключение по системе EU-TIRADS выполнялось врачом УЗИ на основании индивидуальной оценки признаков с обязательным учетом критериев, обозначенных создателями системы [178, 179, 180, 181]. По мнению российских специалистов, EU-TIRADS является самой эффективной системой оценки ультразвуковых изображений ЩЖ [81, 82]. Для оценки вероятности РЩЖ использовалась категориальная градация EU-TIRADS в версии от 2017 года, согласно которой признаки по вероятности подозрения на РЩЖ подразделялись на основные (features of high suspicion) (форма, контур, эхогенность и микрокальцификаты) и дополнительные (эхоструктура, макрокальцификаты, экстратиреодное распространение и лимфаденопатия).

EU-TIRADS categories and risk of malignancy		
Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

Рисунок 2.3 – Вероятность наличия злокачественной опухоли ЩЖ по системе EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System, 2017)

При выполнении данного исследования учитывались следующие признаки:

- 1) значительный объем жидкостного компонента;
- 2) форма;
- 3) ровность границ;

- 4) четкость контуров;
- 5) эхогенность;
- 6) строение;
- 7) наличие микрокальцинатов;
- 8) наличие макрокальцинатов;
- 9) подозрение на поражение лимфатических узлов шеи.

Градации по системе EU-TIRADS направлена на оценку вероятности риска наличия РЩЖ в узле ЩЖ, а конкретно – на необходимость выполнения морфологического (цитологического) исследования для подтверждения или исключения подозрения, возникшего при выполнении УЗИ (Рисунок 2.4).

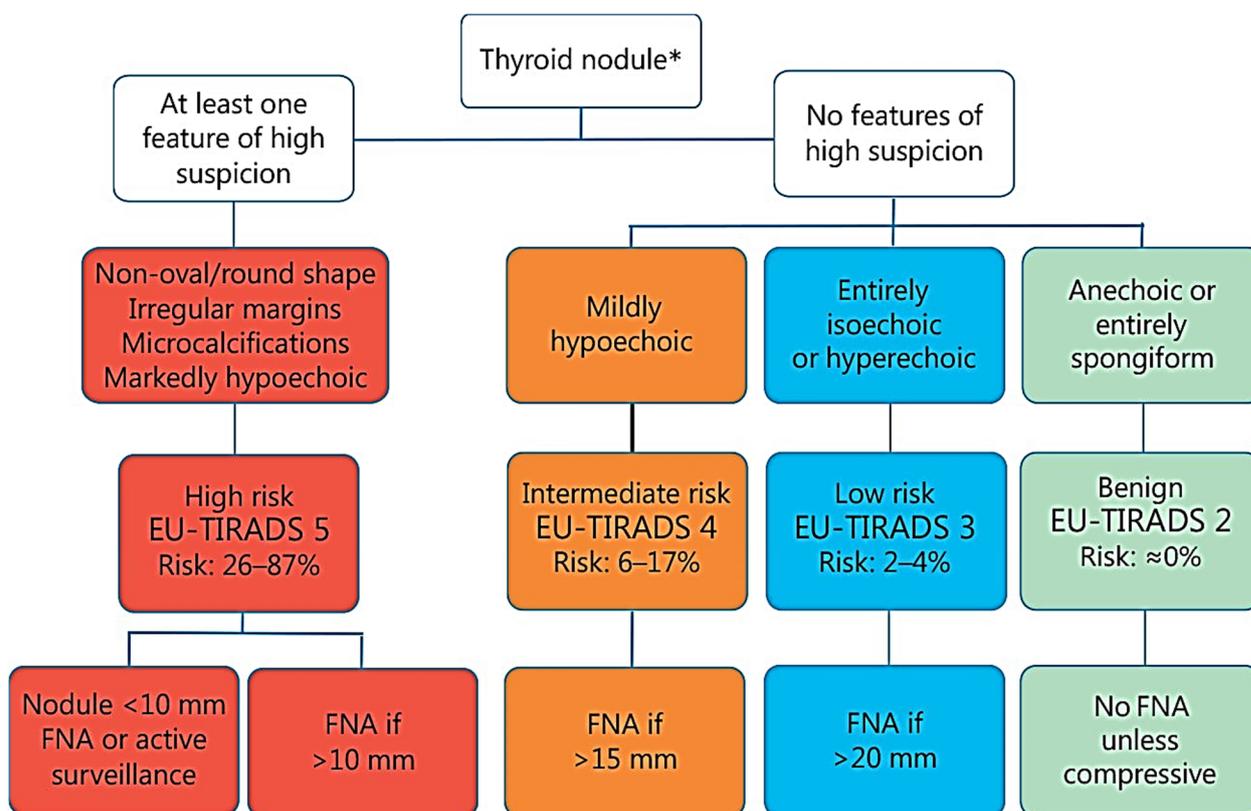


Рисунок 2.4 – Алгоритм EU-TIRADS для стратификации риска злокачественных новообразований и принятия решений о тонкоигольной аспирации [178]

Как видно из Рисунка 2.4, одним из учитываемых в алгоритме факторов являются размеры узла, которые в динамике изменчивы в большей степени, чем ультразвуковые характеристики.

Система TLA\_RU была предложена в 2019 году [69]. Она сформирована на основании математического анализа (логистическая регрессия) с использованием линейной комбинации независимых переменных (ультразвуковые признаки). TLA\_RU основывается на тех ультразвуковых признаках, для которых была подтверждена достоверная значимость различий при биномиальной классификации (злокачественный процесс – доброкачественный процесс). В ходе исследования учитывали признаки: эхоструктура (объединенные по Y.J. Kwak (2013) «строение» и «эхогенность»), форма-ориентация (объединенные по Y.J. Kwak (2013) «форма» и «высота > ширины»), кальцификаты (объединенные по Y.J. Kwak (2013) «макрокальцификаты», «микрокальцификаты» и «периферическое обызвествление»), край (объединенные по Y.J. Kwak (2013) «контуры», «границы», «наличие ободка Halo») и кровоток в образовании [144]. Отличительной чертой TLA\_RU является отсутствие разветвленного классификатора, что позволило адаптировать ее для создания программы ЭВМ. TLA\_RU не ставит своей задачей вероятностную оценку морфологического процесса (ФАЩЖ или ФРЩЖ) в узле ЩЖ, а направлена на формирования показаний для ТАПБ (цитологического анализа). Поэтому по итогам обследования по системе TLA\_RU в первую очередь оценивали верность принятия тактического решения. Размеры ФНО не учитывались (не предусмотрено системой).

В 2020 году была принята российская версия системы стратификации ультразвуковых признаков злокачественности узлов ЩЖ (Рисунок 2.5) – TI-RADS [83].

Согласно ей, ультразвуковые признаки узлов ЩЖ делятся на большие (ультразвуковые признаки злокачественности) и малые. К «большим» признакам относятся значительное снижение эхогенности, вертикальная пространственная ориентация, микрокальцинаты, нечеткие контуры (край), неровные контуры (бугристые, лучистые, звездчатые, мелкодольчатые). К «малым» признакам относятся умеренное снижение эхогенности, неравномерность эхогенности, округлая форма, неравномерность толщины

ободка Halo, акустическая тень за узлом, высокая жесткость и патологический сосудистый рисунок (особенности васкуляризации по данным доплера). Данный классификатор не только направлен на отбор подозрительных в отношении злокачественности узлов ЩЖ для ТАПБ, но и формирует представление о вероятной морфологии узла, что влияет на последующую тактику, в частности на кратность выполнения ТАПБ.

### КЛАССИФИКАЦИЯ TI-RADS

Категория TI-RADS	Оценка риска злокачественности	ТАБ		УЗ-признаки	Риск злотти (%) [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		
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		
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 2.5 – Ультразвуковая оценка узлов щитовидной железы по шкале TI-RADS [83]

При выполнении данного исследования при оценке протоколов УЗИ и изображений ФНО все указанные признаки учитывались согласно рекомендациям создателей российской TI-RADS (2020), анализировались и вносились в базу данных.

### 2.2.3. Соноэластография (СЭГ)

При анализе изображений ФНО использовали результаты проведенной соноэластографии. СЭГ выполняли на сканерах Toshiba (Япония), Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), Siemens AcusonS2000 (Германия) и Mindray DC-8 (Китай). СЭГ проводилась за счет внешнего давления (компрессии) ультразвуковым датчиком на исследуемую ткань ЩЖ по всей ее поверхности вдоль оси сканирования. Согласно правилам проведения исследования, датчик располагался строго перпендикулярно по отношению к исследуемому органу и патологическому образованию [77].

Область интереса с референтной зоной (в соотношении размеров приблизительно 1:2–1:3) заключали в окно опроса, оптимизировали параметры режима эластографии (мощность, интенсивность, механический индекс) для получения оптимального качества изображения. Компрессию контролировали по предложенной фирмой-производителем шкале, отображаемой на экране; оптимальное давление соответствовало 3-4 баллам.

Время компрессии 3-5 секунд. Цветовые изображения фиксировали, отбирая сканы с минимальным количеством шумов и артефактов. Жесткость тканей отображается на экране в виде цветовой кодированной карты. После активации режима SWE на экран выводятся два изображения: на одном в режиме реального времени отображается сканируемая область в В-режиме, на другом – аналогичное изображение с эластограммой (Рисунок 2.6)

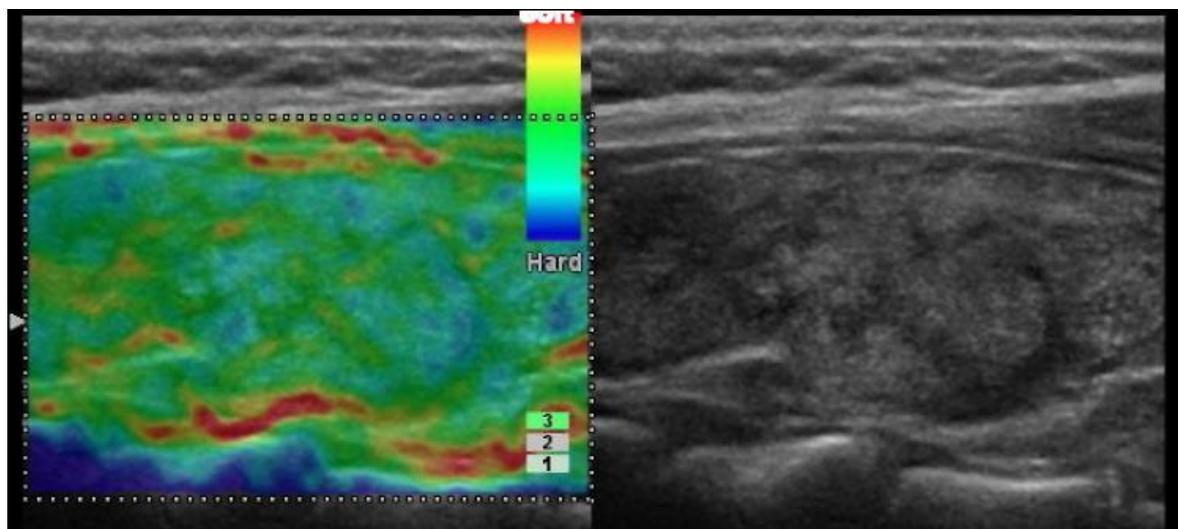


Рисунок 2.6 – Соноэластография щитовидной железы

В исследовании использована сине-зелено-красная цветовая гамма, характерная для аппаратов Toshiba. Если узловое образование являлось эластичным, то оно в результате внешнего воздействия картировалось «теплыми» оттенками спектра. Если образование являлось жестким, получали «холодные» оттенки спектра. Жесткие узлы окрашивались в синий цвет, мягкие – в красный.

#### **2.2.4. Радионуклидная диагностика**

Радионуклидная сцинтиграфия ЩЖ с использованием технеция- $^{99m}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетата) в дооперационном периоде проведена у 67 больных с ФНО. Показаниями к исследованию были: определение функциональной автономии имеющихся узлов ЩЖ как причины тиреотоксикоза у пациентов, сомнительные или неинформативные результаты УЗИ. Сканирование ЩЖ проводили в отделении радиоизотопных исследований с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Комбинированная система Precedence (Philips, Нидерланды) состоит из двух гамма-детекторов и компьютерной 16-слойной томографической приставки. Радиофармпрепарат ( $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетат) изготавливали по инструкции производителя. Радиофармпрепарат вводили внутривенно, активность его составляла 100–300 МБк. Пациента располагали под детектором гамма-камеры томографа в положении лежа и таким образом, чтобы в поле зрения попадали обе доли ЩЖ.

Результаты накопления радиофармпрепарата в исследуемых зонах оценивалась количественно и визуально. Функциональное состояние ЩЖ оценивалось по скорости поглощения радионуклида, максимального его накопления и скорости снижения активности. Способность паренхимы ЩЖ избирательно накапливать изотоп способствовала определению различных очаговых образований в паренхиме в виде «холодных» или «горячих» узлов и тем самым позволяла дифференцировать их функциональное состояние. В случае выявления «холодных» узлов пациентам дополнительно проводилось

исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом (МИБИ), приготовленным тоже по инструкции производителя.  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил пациенту также вводился внутривенно, активность его составляла 750 МБк. Через 2 часа после введения радиофармпрепарата (РФП) оценивалось накопление РФП в узле.

### 2.2.5. Статистический анализ

При создании базы данных использовали комплект программного обеспечения Microsoft Office XP. Данные заносились в таблицу MS Excel. Количественные параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения, были отображены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Отличия между выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистическую достоверность оценивали с помощью критерия Стьюдента и степени его значимости (критерий  $p < 0,05$ ). Для качественных показателей применяли непараметрический показатель  $\chi^2$ . При оценке диагностической значимости ультразвуковых признаков ФНО ЩЖ использовали дискриминантный анализ (одномерные расщепления), односторонний дисперсионный анализ (ANOVA – ANalysis Of VAriance), множественное сравнение (Multiple Comparisons), метод деревьев решений. Прогностический диагностический потенциал систем стратификации риска при диагностике неоплазм ЩЖ оценивали на основании ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), индекса Юдена, чувствительности, специфичности и других параметров. Математическая обработка и анализ материалов исследования осуществлялись с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2016.

### **ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ДИАГНОСТИКЕ Фолликулярных неоплазм Щитовидной железы**

На сегодняшний день системы стратификации риска наличия рака ЩЖ являются эффективным тактическим решением [15, 46, 64], позволяющим выстраивать лечебную тактику [20, 94]. На сегодняшний день существует несколько систем оценки ультразвуковых изображений [61, 83, 128, 132, 133, 144, 165, 181, 202]. В Европе предпочтение отдается системе EU-TIRADS [181], которая, несомненно, имеет большой вес ввиду того, что основывается на многочисленных исследованиях [15, 46, 178, 180]. В 2019 году российскими исследователями были предложены две системы [57, 61, 83], каждая из которых решает конкретные задачи и предлагает пути их решения. Исходя из поставленной задачи, а именно проведения сравнительной оценки трех стратификационных систем (EU-TIRADS, TI-RADS и TLA\_RU) [57], было выполнено ретроспективное исследование. Представленное исследование было ретроспективным, одномоментным, открытым, когортным. Состав когорты был определен контингентом больных – пациенты с ФНО ЩЖ. Материалом для исследования служили базы данных о больных с опухолями ЩЖ, которые проходили лечение в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Условием для включения в работу было документировано подтвержденное предоперационное выполнение УЗИ ЩЖ и ТАПБ узлов ЩЖ с последующим цитологическим исследованием. Поскольку работа базировалась на данных клиники, занимающейся оперативным лечением больных с ФНО ЩЖ, одним из критериев были результаты патоморфологического исследования о наличии у пациента ФАЩЖ или ФРЩЖ, удаленных во время операций. К критериям исключения были отнесены: 1) отсутствие в протоколе УЗИ признаков, необходимых для ранжирования); 2) несоответствие данных УЗИ и операционных данных.

Поступающие на лечение больные с ФНО ЩЖ предварительно в обязательном порядке давали информированное согласие на проведение лечения. В последующем все они были оперированы. Особенности хирургического лечения в работе не анализировались, так как не входили в задачи исследования.

По данным морфологического исследования 222 препаратов, удаленных в ходе операций ЩЖ, в 86 случаях были верифицированы ФАЩЖ, а в 136 – ФРЩЖ. Гендерные и возрастные отличия в группах были недостоверными (глава 2). Чаще поражалась правая доля ЩЖ (47,3%), в левой доле ФНО локализовались реже (44,6%). Размеры узлов при ФАЩЖ больше, чем при ФРЩЖ.

Для оценки волатильности ультразвуковых признаков ФАЩЖ и ФРЩЖ, полученных в В-режиме и при доплеровском исследовании, и для сравнения стратификационных систем EU-TIRADS, TI-RADS и TLA\_RU использовали дисперсионный анализ, дискриминантный анализ, метод деревьев классификации и ROC-анализ.

### **3.1. Оценка ультразвуковых признаков, учитываемых при диагностике ФНО ЩЖ**

Ретроспективное исследование протоколов УЗИ, выполненного перед операцией, показало, что изображения фолликулярных неоплазм ЩЖ в В-режиме и режимах ЦДК и ЭД плохо поддаются стандартным шаблонным оценкам (Таблица 3.1). Первоначально были определены 15 ключевых, опорных признаков, присутствующих в системах EU-TIRADS [181], TLA\_RU [61] и TI-RADS [80] (глава 2). При общей оценке 222 случаев ФНО ЩЖ при выполнении УЗИ определялись в основном пониженная эхогенность (65,8%), ровные границы (57,7%), четкие контуры (57,2%), гипоехогенный ободок (50,0%), неоднородная эхоструктура (77,9%), солидное строение (84,2%), микрокальцинаты (32,0%), макрокальцинаты (29,7%), умеренный периферический (39,2%) и смешанный (48,2%) кровоток. Как видно, ни один из признаков УЗИ не является определяющим в плане диагностики в отличие от

признаков при доброкачественных узлах и раке щитовидной железы, что ранее уже подчеркивалось [61].

Таблица 3.1 – Ультразвуковые признаки фолликулярных неоплазм

Признаки	ФАЩЖ <i>n</i> = 86	ФРЩЖ <i>n</i> = 136	ФНО <i>n</i> = 222
Границы			
ровные	86	42	128
неровные	0	94	94
Контуры			
четкие	86	41	127
нечеткие	0	95	95
Высота > ширины	0	40	40
Эхогенность			
гипоэхогенный	59	87	146
изоэхогенный	22	38	60
гиперэхогенный	3	1	4
анэхогенный	2	2	4
Эхоструктура			
неоднородная	53	105	158
однородная	33	31	64
Строение			
солидное	69	118	187
кистозно-солидное	17	18	35
Макрокальцинаты	28	38	66
Микрокальцинаты	11	60	71
Ободок Halo	74	37	111
Периферическое обызвествление	0	13	13
Кровоток			
отсутствует	3	7	10
центральный	1	17	18
периферический	45	42	87
смешанный	37	70	107
Регионарная лимфаденопатия	20	44	64
Форма			
правильная	73	94	167
неправильная	13	42	55
Жидкостный компонент	17	17	34
Внетиреоидное распространение	0	2	2

Сравнительный анализ изображений (Рисунок 3.1) установил, что для ультразвукового паттерна ФАЩЖ характерны ровные границы (100%) и четкие контуры (100%) образования, наличие четкого гипозоногенного ободка (86,0%), «высота» образования была меньше «ширины» (100%), отсутствовали периферическое обызвествление и внетиреоидное распространение. В 68,6% случаев ФАЩЖ были пониженной эхогенности, в 3,5% – повышенной эхогенности, в 25,6% – изоэхогенными, в 2,3% – анэхогенными. У них была неоднородная эхоструктура в 61,6%, солидное строение – в 80,2%, кальцинаты – в 45,3% (преимущественно макрокальцинаты), хороший кровоток (в 52,3% – периферический, в 43,0% – смешанный). Увеличение лимфоузлов шеи выявлено в 23,2% случаев, специфические изменения в лимфоузлах отсутствовали.

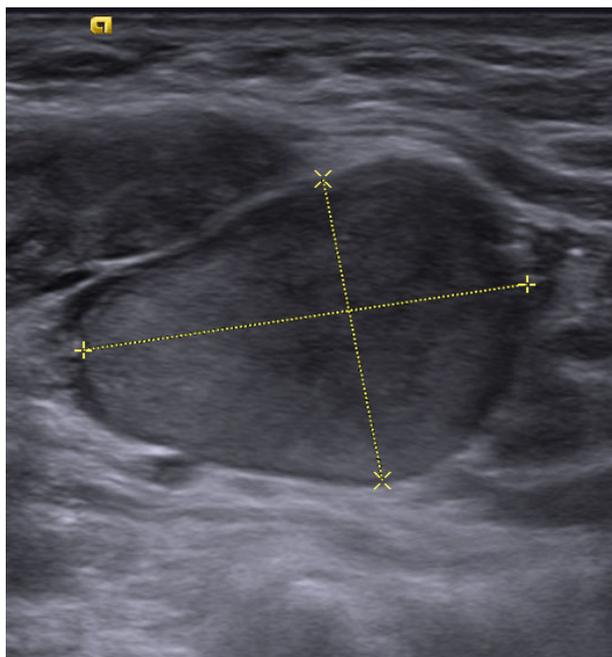


Рисунок 3.1 – Фолликулярная опухоль щитовидной железы.

УЗИ: В-режим (поперечное сканирование). Гипоэхогенное образование размерами 39×24×26 мм, солидное, однородное, с четкими ровными контурами, овальной формы, «высота < ширины». Патоморфологическое заключение:

Фолликулярная аденома щитовидной железы

В 136 случаях, которые при патоморфологическом исследовании были определены как ФРЩЖ, были выявлены следующие признаки: неровные

границы – 69,1%, нечеткость контуров – 69,9%, неоднородная эхоструктура – в 77,2%, преимущественно пониженной эхогенности (гипоэхогенные – 63,9%, изоэхогенные – 27,9%, гиперэхогенные – 0,7%, анэхогенные – 1,5%). «Высота» образований была больше «ширины» в 29,4%. Солидное строение имели – 86,8% опухолей, кальцинаты – 72,1%, ободок Halo – 27,2%. В большинстве ФРЦЖ установлен хороший кровоток (периферический – 30,9%, смешанный – 51,5%, центральный – 12,5%). В 32,4% случаев установлена региональная лимфаденопатия, а в 1,5% – внетиреоидное (extrathyroidal) распространение (Рисунок 3.2).

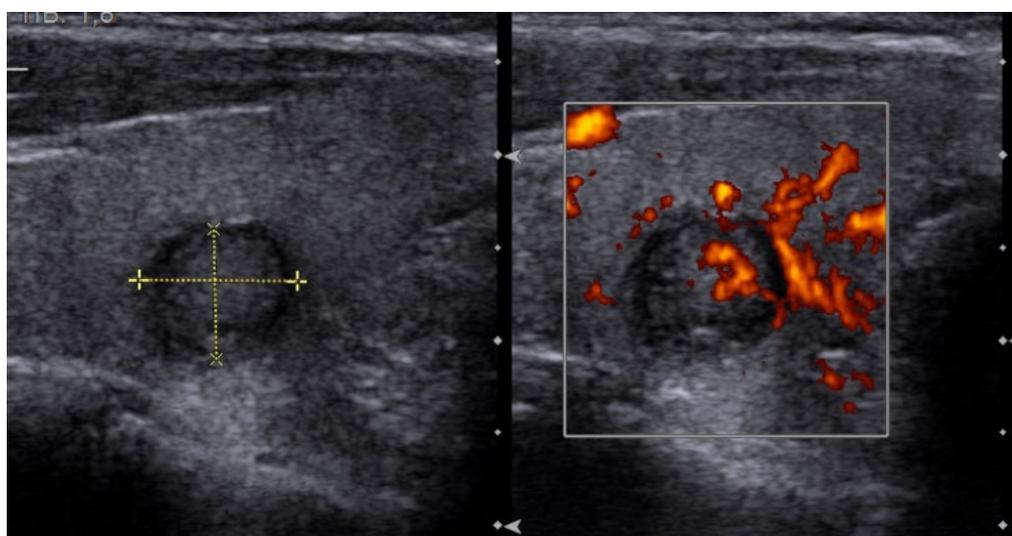


Рисунок 3.2 – Фолликулярная опухоль (рак) щитовидной железы.  
УЗИ: В-режим+ЭД (поперечное сканирование).

Гипоэхогенное образование, овальной формы с ровными, четкими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, «высота > ширины»

При сравнении оцениваемых параметров (признаков) было отмечено, что не имеется «критериальных» признаков, позволяющих с высокой долей вероятности говорить о злокачественном процессе. ФНО ЩЖ по своему паттерну занимают промежуточное положение между доброкачественными образованиями и РЦЖ. Таким образом, оценка ультразвуковой картины ФНО ЩЖ подобна оценке цитологической картины ФНО ЩЖ (вероятны широкая трактовка имеющихся данных и неконкретность результата).

Поскольку задачей исследования был поиск диагностического решения за счет применения систем стратификации риска РЩЖ (EU-TIRADS, TI-RADS и TLA\_RU), на следующем этапе была выполнена сравнительная оценка диагностического веса ультразвуковых признаков, используемых системами, с помощью дискриминантного анализа (Two-Group Discriminant Analysis – TGDA) и метода деревьев классификации.

Выбор TGDA обусловлен тем, что он позволяет определить, какие предикторы (переменные) различают (дискриминируют) изучаемую пару совокупностей.

TGDA, на начальном этапе использующий «незрелые» (спорные) дискриминантные переменные, затем вычленяет из общей массы те предикторы, которые характеризуют общий размер признака в его абсолютной форме. Остальные признаки также учитываются, но в виде дополнений (пропорционально их отношению к «главным» признакам, определяющим размер). Метод деревьев классификации позволяет выполнять «ветвление» для оценки вклада отдельных предикторов и создает возможность работать с переменными различного типа. Для разделения выборки использовали дискриминантные одномерные расщепления ( $p$ -значение для выбора предиктора: 0,05000000).

Для анализа выборка пациентов была разделена на две группы (больные с ФАЩЖ и пациенты с ФРЩЖ), были определены предикторы (границы, контуры, эхогенность, форма, эхоструктура, строение, кальцинаты, высота > ширины, ободок Halo, васкуляризация, региональная лимфаденопатия, внетиреоидное распространение).

По данным анализа при использовании метода деревьев решений был установлен различный диагностический вес признаков при ФАЩЖ и ФРЩЖ (Таблица 3.2).

Это позволяет эффективно использовать метод деревьев классификации, позволяющий предсказать принадлежность оцениваемого

изображения к ФАЦЖ или ФРЦЖ (категории целевой переменной) в зависимости от значений предикторов, оцененных при дискриминантном анализе (Рисунок 3.3).

В частности, появляется возможность подключения искусственного интеллекта – создания программного продукта для ЭВМ (Рисунок 3.4, Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Показатели метода деревьев решений при оценке ультразвуковых предикторов фолликулярных неоплазм щитовидной железы

Предикторы	Последовательность деревьев (Исходные данные.sta)				
	Статистика для последовательных деревьев				
	Terminal nodes	CV Cost	Std. error	Resub. cost	Node complxy
Границы	78	0,325792	0,018202	0,161388	0,000000
Контуры	68	0,319759	0,018113	0,168929	0,000754
Высота > ширины	40	0,309201	0,017949	0,211161	0,001508
Эхогенность	30	0,315234	0,018044	0,229261	0,001810
Эхоструктура	26	0,316742	0,018067	0,236802	0,001885
Строение	21	0,315234	0,018044	0,247360	0,002112
Макрокальцинаты	18	0,313725	0,018021	0,254902	0,002514
Микрокальцинаты	14	0,312217	0,017997	0,273002	0,004525
Ободок Halo	10	0,331825	0,018287	0,297134	0,006033
Периферическое обызвествление	7	0,352941	0,018560	0,330317	0,011061
Кровоток в образованиях	6	0,383107	0,018880	0,346908	0,016591
Регионарная лимфаденопатия	5	0,420814	0,019173	0,371041	0,024133
Форма	3	0,432881	0,019243	0,423831	0,026395
Жидкостный компонент	2	0,485671	0,019410	0,485671	0,061840
Внетиреоидное распространение	1	0,716440	0,017505	0,716440	0,230769

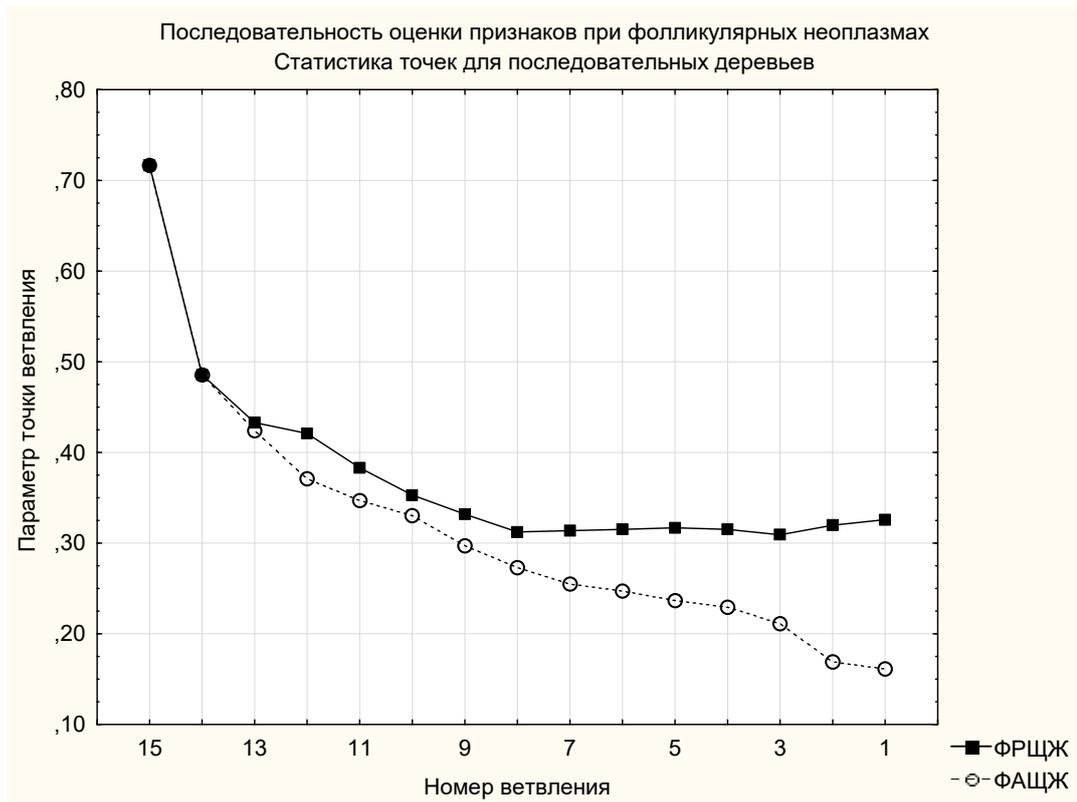


Рисунок 3.3 – Метод деревьев решений. Деревья классификации.  
Статистика точек ветвления при диагностике ФНО

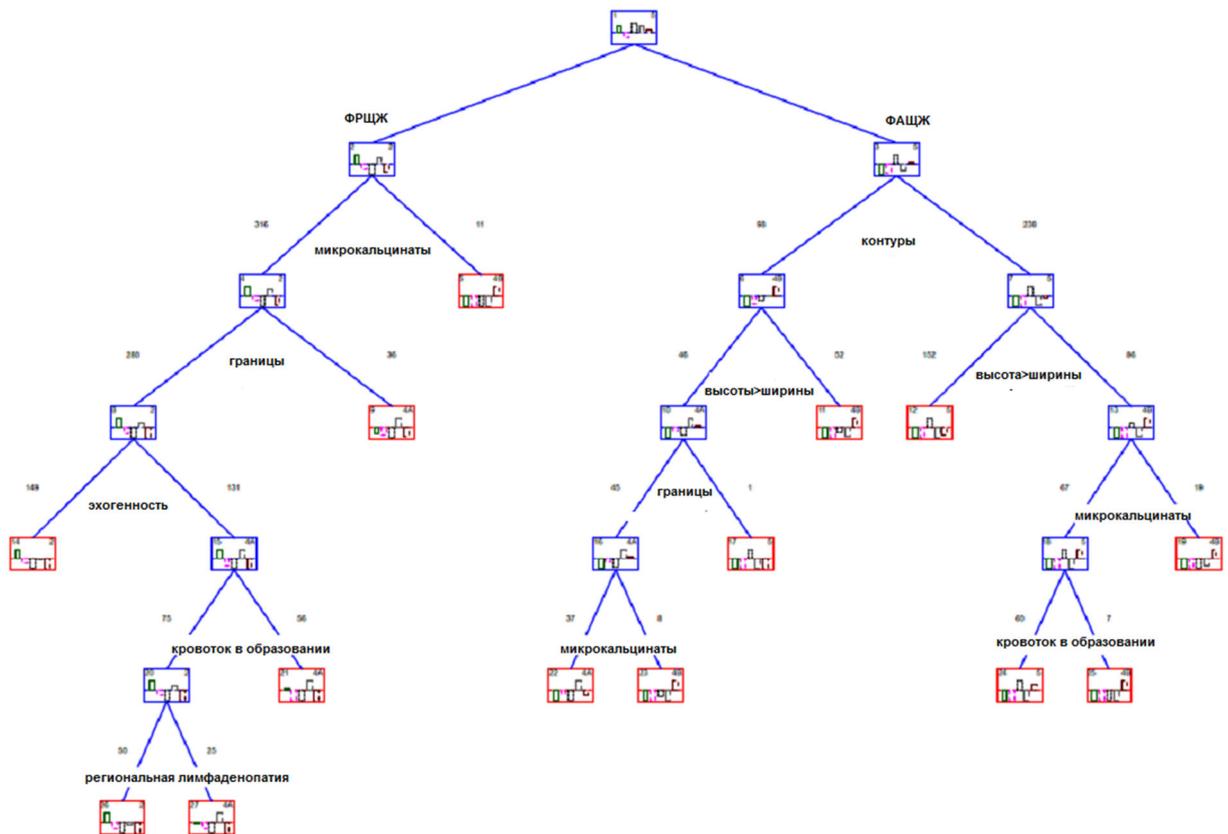


Рисунок 3.4 – Граф деревьев решений при диагностике ФНО ЩЖ  
(моделирование применительно к EU-TIRADS и TLA\_RU)

Дискриминантный анализ TGDA, близкий по своему аппарату к методу деревьев решений, также показал, что ультразвуковые признаки, используемые в диагностической модели ФНО ЩЖ, обладают различной весомостью (weight of evidence) в зависимости от морфологического строения опухоли ЩЖ (Рисунок 3.5). Вместе с тем было установлено, что дисперсия внутри изучаемых нозологий (ФНО ЩЖ), связанная с природным разнообразием морфологии неоплазм, является существенным препятствием для дифференциальной диагностики с помощью УЗИ.

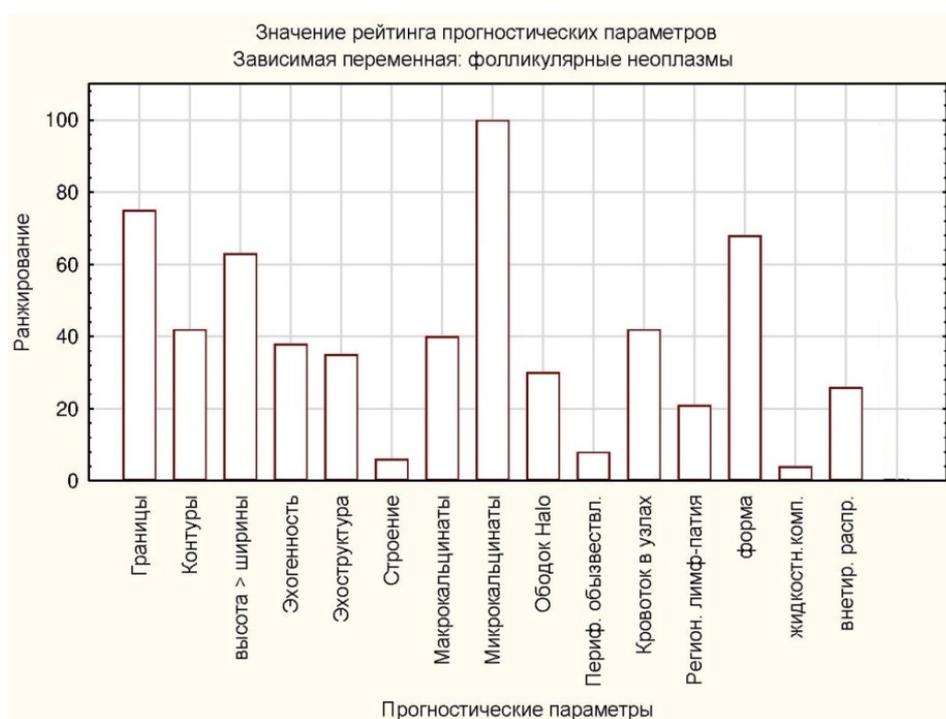


Рисунок 3.5 – Дискриминантный анализ. Ранжирование значимости переменных предикторов (ультразвуковых признаков ФНО).

Обоснование одномерных расщеплений

(0 = низкая значимость; 100 = высокая значимость)

Исходя из полученных данных о различном значении предикторов (ультразвуковых признаков), описываемых при диагностике ФНО ЩЖ, была предпринята попытка оценка валидности параметров. Для этого был использован дисперсионный анализ ANOVA, позволяющий выявлять *взаимодействие* между факторами. Задачей расчетов было определение рангов предикторов в системе оценок (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели дисперсионного анализа ультразвуковых признаков фолликулярных неоплазм щитовидной железы

Признаки	ANOVA test:H (2, N = 222)	Средний ранг P	Сумма рангов		Средний ранг	
			ФАЦЖ	ФРЦЖ	ФАЦЖ	ФРЦЖ
Границы	356,1049	≤ 0,001	38958,0	30353,0	453,000	223,1838
Контурсы	215,9920	≤ 0,001	40947,5	33692,5	476,134	247,7390
Высота > ширины	288,6860	≤ 0,001	19866,0	58681,0	231,000	431,4779
Эхогенность	24,28611	= 0,002	27525,0	42799,5	320,058	314,7022
Эхоструктура	160,7207	≤ 0,001	32257,5	36985,0	375,087	271,9485
Строение	14,45230	= 0,071	29199,0	43211,5	339,523	317,7316
Макрокальцинаты	138,2643	≤ 0,001	34304,0	3516,50	398,884	258,5037
Микрокальцинаты	347,8565	≤ 0,001	21201,5	60994,0	246,529	448,4853
Ободок Halo	161,6389	≤ 0,001	41495,0	36360,0	482,500	267,3529
Периферическое обызвествление	41,91199	≤ 0,001	27004,0	47359,0	314,000	348,2279
Особенности кровотока	72,06770	≤ 0,001	25831,0	54017,5	300,360	397,1875
Регионарная лимфаденопатия	15,84470	= 0,045	27505,0	46945,0	319,826	345,1838
Форма	185,1051	≤ 0,001	36378,0	35250,5	423,000	259,1949
Жидкостный компонент	8,331816	= 0,402	29431,5	43589,0	342,227	320,5074
Внетиреоидное распространение	99,24080	≤ 0,001	26187,0	49059,5	304,500	360,7316

На основании расчетов (дисперсионный анализ ANOVA) установлена диагностическая ценность основных ультразвуковых признаков. При дифференциальной диагностике ФНО следует опираться на признаки с существенным ( $p = 0,0000$ ) диагностическим весом: «границы» (8,68291 рангов), «контурсы» (8,629209), «наличие ободка Halo» (8,128685), «высота > ширины» (7,574456), «микрокальцинаты» (7,63031), «форма» (6,188885); «макрокальцинаты» (5,303838). Менее значима оценка «эхоструктуры» (3,896785;  $p = 0,0035$ ) и «особенностей кровотока» (3,658318;  $p = 0,0091$ ). Незначимый диагностический вес у признаков: «эхогенность» (0,202358), «жидкостный компонент» (0,820602), «строение» (0,823332),

«регионарная лимфаденопатия» (0,958085); «периферическое обызвествление» (1,293200), «внетиреоидное распространение» (2,124543).

При выполнении исследования были отмечены ультразвуковые паттерны, в которых сочетание признаков было специфическим. В частности, отмечены комбинации признаков, которые были характерными только для ФРЦЖ и отсутствовали при ФАЦЖ. В одном из наблюдений фокус ФРЦЖ выглядел в виде конгломерата из нескольких гипоэхогенных узлов, сливающихся между собой и разделенных тонкими гипоэхогенными перемычками (признак «тутовой ягоды»), хорошо видимыми, чаще всего, при выполнении исследования в режиме реального времени или оценке нескольких снимков (Рисунок 3.6). При оценке изображения конгломерат узлов выглядел относительно однородным, но на одном из его участков четко визуализировался узел с выраженной периферической кальцификацией и отсутствием ее в области верхнего полюса (вероятная зона инвазии). Жесткость конгломерата узлов была высокой на всех участках. При оценке изображения все стратификационные системы указали на высокую вероятность злокачественной опухоли.

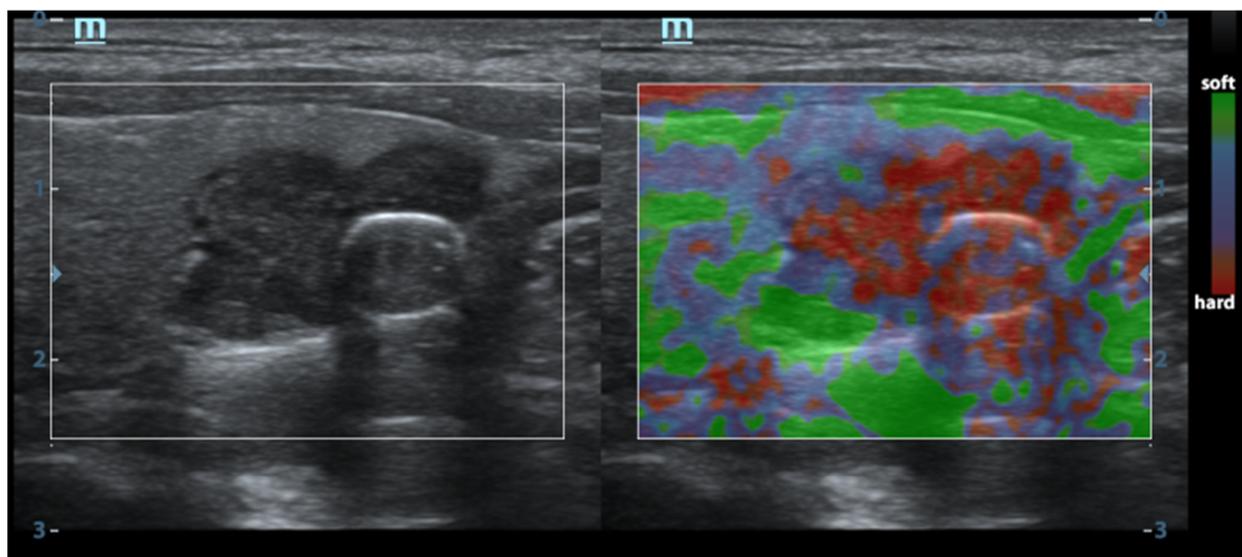


Рисунок 3.6 – УЗИ щитовидной железы у пациентки Ф.:  
В-режим (продольный скан) и соноэластография. Узел (конгломерат узлов?)  
левой доли ЩЖ размерами 15×17×20 мм, с неровными, четкими контурами  
(паттерн «тутовая ягода»). По данным СЭГ цветовой паттерн характерен  
для высокой жесткости (3 score по T.Rago).  
EU-TIRADS5, TLA\_RU2, TI-RADS5 (ФРЦЖ, инвазия в капсулу железы)

В другом наблюдении структура очагового образования ЩЖ оказалась неоднородной. На общем гипоэхогенном фоне узла ЩЖ были выявлены два изоэхогенных очага. Рядом с большим узлом диаметром около 10 мм (основной фокус ФРЩЖ) был отмечен еще один, более мелкий узел диаметром 5 мм (узел – спутник), который при патоморфологическом исследовании патоморфологи расценили как продолженный рост – признак инвазии ФРЩЖ в ткань железы (Рисунок 3.7). Инвазия в капсулу ЩЖ не установлена.

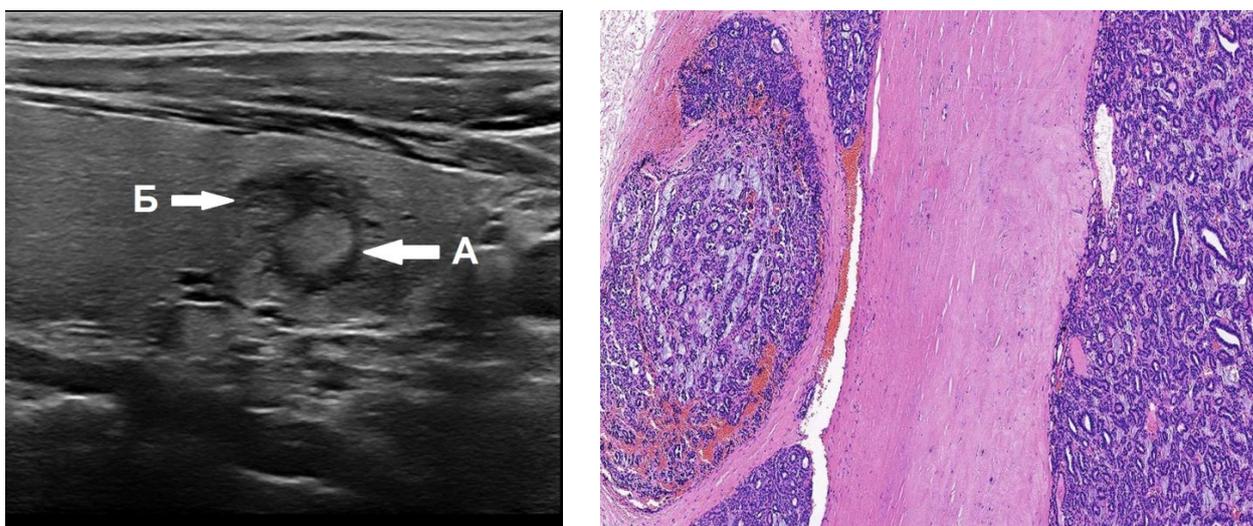


Рисунок 3.7 – УЗИ щитовидной железы у пациентки Р.:  
В-режим (продольный скан) и гистологический препарат.

Узел правой доли ЩЖ (А) размерами 7×9×10 мм  
и прилегающий к нему мелкий узел (Б) размерами 4×5×5 мм. EU-TIRADS4,  
TLA\_RU2, TI-RADS5. Патоморфологическое исследование:  
ФРЩЖ, инвазия за пределами капсулы опухоли

Также в двух случаях ФРЩЖ при оценке данных УЗИ был выявлен признак «узел в узле» (Рисунок 3.8 и Клиническое наблюдение 3.1). Фактически при ретроспективной оценке в этих случаях можно предположить, что опухолевая ткань ФРЩЖ вышла за пределы первичного очага и окружила его без значимого разрушения первичной капсулы опухоли аналогично признаку «тутовая ягода». Не исключается, что в этом прослеживается специфичность развития и роста ФРЩЖ, отличающая его от папиллярного РЩЖ [62].

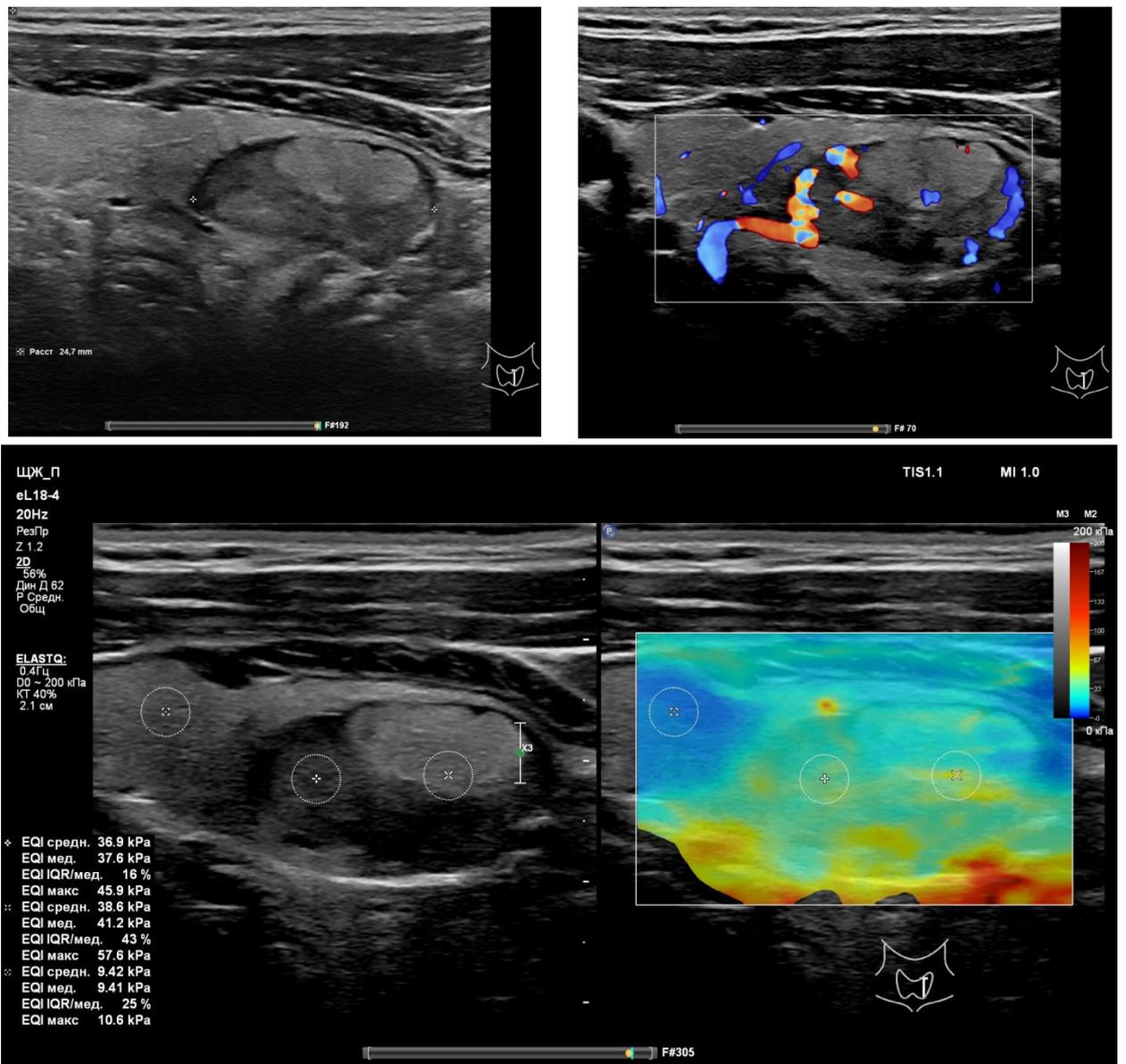


Рисунок 3.8 – УЗИ щитовидной железы у пациентки Л.:

В-режим (продольный скан) и соноэластография. Узел левой доли щитовидной железы размерами 12×15×24 мм, с четкими контурами, с изоэхогенной и гипоэхогенной зонами, имеющими различное кровоснабжение. EU-TIRADS4, TLA\_RU2, TI-RADS4. При СЭГ относительно однородное окрашивание, цветовой паттерн характерен для высокой эластичности (2 score по T.Rago). Жесткость изоэхогенной части узла 38,6 кПа, гипоэхогенной части – 36,9 кПа, жесткость нормальной ткани = 9,42 кПа (ФРЦЖ, инвазия в капсулу)

*Клиническое наблюдение 3.1: Больной П., 40 лет, обратился на амбулаторный прием в марте 2021 года после комплексного обследования, проведенного по рекомендации врача страховой компании, которое включало в себя, в том числе и УЗИ ЩЖ. УЗИ щитовидной железы (04.05.2021): Щитовидная*

железы расположена обычно. Размер правой доли  $14 \times 24 \times 61$  мм, размер левой доли  $15 \times 22 \times 62$  мм. В правой доле в нижнем сегменте неоднородное гипоэхогенное образование  $12 \times 14 \times 15$  мм с нечеткими контурами. В центре образования изоэхогенный, относительно однородный, узел  $8 \times 8 \times 9$  мм с четкими контурами. При ЦДК кровоток в узле умеренный, смешанный. При ЦДК кровоток в железе не изменен. При СЭГ – периферия узла более эластична, чем центр. Шейные лимфоузлы не изменены, не увеличены (Рисунок 3.9). Заключение: Узловой зоб. TI-RADS5.

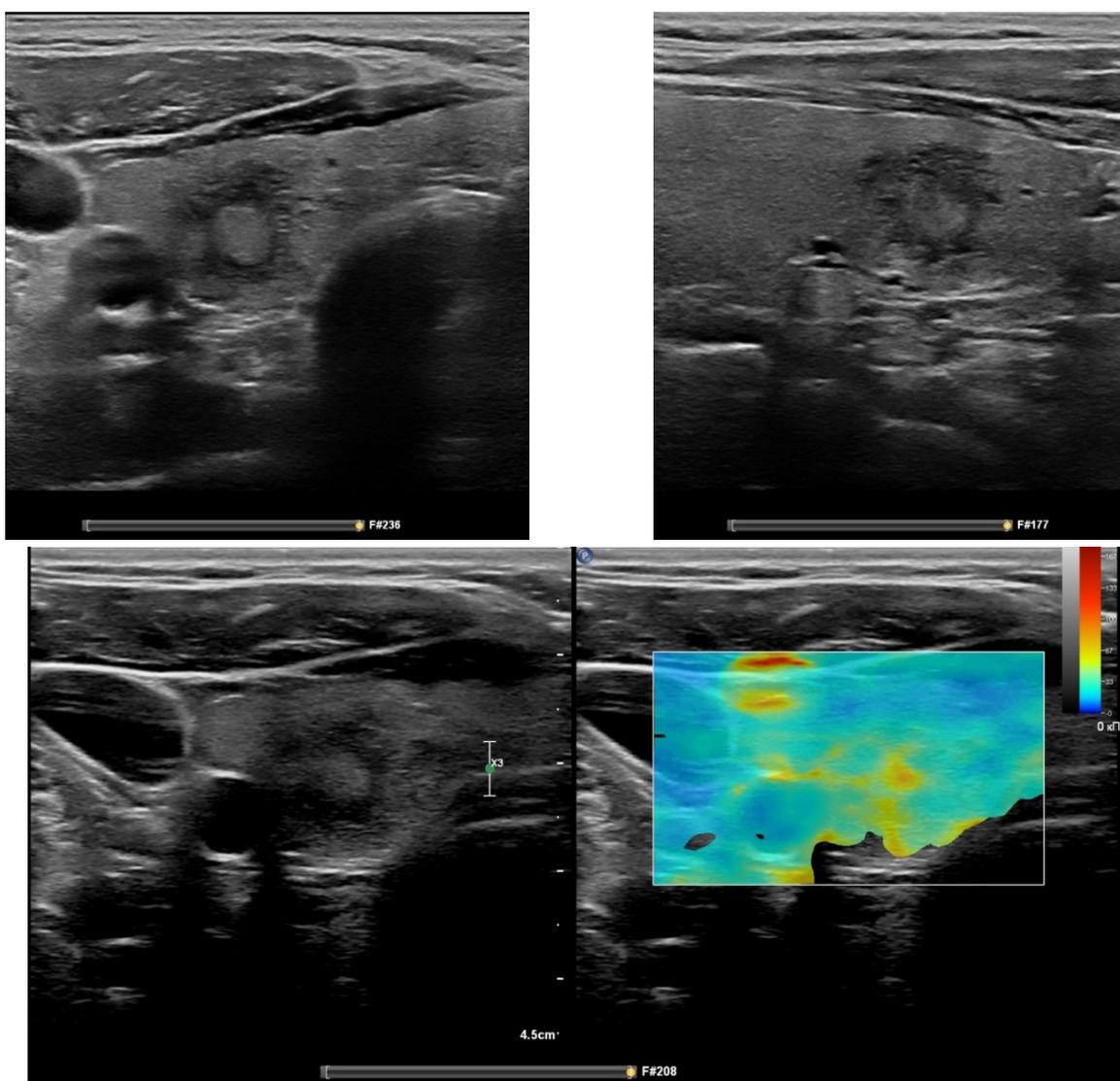


Рисунок 3.9 – УЗИ щитовидной железы у пациента П.:

В-режим (поперечный и продольный сканы) и соноэластография. Узел правой доли щитовидной железы размерами  $12 \times 14 \times 15$  мм. EU-TIRADS5, TLA\_RU2, TI-RADS5. При СЭГ относительно однородное окрашивание, цветовой паттерн характерен для высокой эластичности (2 score по T. Rago). Жесткость изоэхогенной части узла 38,6 кПа, гипоэхогенной части – 36,9 кПа, жесткость нормальной ткани щитовидной железы – 9,42 кПа (ФРЦЖ, инвазия в капсулу опухоли)

Рекомендовано выполнение ТАПБ. ТАПБ (05.05.2021) узла правой доли ЩЖ, цитологическое заключение: клетки полиморфного фолликулярного эпителия с выраженной пролиферацией без ядерной атипии, с формированием атипических микрофолликулярных структур, макрофаги, лимфоциты. Цитологическая картина подозрительна в отношении рака щитовидной железы Bethesda5. На основании данных обследования пациент направлен на операцию с диагнозом «Подозрение на рак щитовидной железы». Операция 19 мая 2021 года – гемитиреоидэктомия. На операции в среднем сегменте правой доли узел до 15 мм без четких границ, в центре очаговое образование до 7 мм, белого цвета, более плотное, с невыраженной капсулой. Правая доля удалена.

Патологоанатомическое исследование операционного материала № 16359-64/21 (19.05–24.05.2021): макропрепарат – правая доля щитовидной железы 15×20×60 мм с узлом 12×14×15 мм (Рисунок 3.10), микроскопическое исследование – фолликулярный рак щитовидной железы (признаки инвазии в капсулу узла и сосуды). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 3-и сутки после операции, после получения патоморфологического заключения пациент передан под наблюдение онколога поликлиники с рекомендациями по супрессивной терапии.



Рисунок 3.10 – Макропрепарат удаленной доли ЩЖ пациента Б.  
Пунктиром обозначены границы опухоли  
и первичного ее фокуса с высокой жесткостью

### 3.2. Оценка эффективности стратификационных систем при диагностике ФНО ЩЖ

Данные о валидности признаков стали основанием для оценки существующих приоритетных диагностических систем (EU-TIRADS, TI-RADS и TLA\_RU). Анализ систем показал, что, несмотря на похожую методологию оценки ультразвуковых изображений, системы отличаются по ряду критериальных подходов (Таблица 3.4), в частности по выбору ключевых признаков, а также по принципу систематизации, делающему технологию пригодной для цифровизации, математической и компьютерной обработки (возможность создания программы оценки ультразвукового изображения).

Все 222 изучаемых случая ФНО ЩЖ были проанализированы с позиции полноты описания ультразвуковой картины (обязательное присутствие в протоколах всех признаков, которые могли бы повлиять на окончательный результат диагностики). Затем была дана оценка ультразвуковому паттерну согласно оцениваемым системам. В качестве группы сравнения изучены протоколы УЗИ у 223 пациентов, оперированных по поводу узлового коллоидного и паренхиматозного зоба. Предварительная оценка валидности ультразвуковых признаков образований и градация по EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS у этих пациентов проводилась по схеме, аналогичной для ФНО.

В качестве метода, уточняющего возможности систем УЗИ, в диагностике ФНО был использован ROC-анализ. При его выполнении использована методика сравнительного анализа.

По данным проведенного ROC-анализа системы показали различную эффективность при диагностике ФНО. При использовании системы EU-TIRADS чувствительность составила 86,94% (95% CI: 81,78% to 91,07%), специфичность – 73,54% (95% CI: 67,24% to 79,21%), точность – 80,22% (95% CI: 76,22% to 83,83%), PPV – 76,59% (95% CI: 72,32% to 80,37%), NPV –

84,97% (95% CI: 79,97% to 88,90%), LR+ – 3,29 (95% CI: 2,62 to 4,11), LR– – 0,18 (95% CI: 0,13 to 0,25). Оценка возможностей системы EU-TIRADS при диагностике ФНО на основании ROC-анализа (Рисунок 3.11) говорит о том, что ее можно считать тестом хорошего качества (AUC = 0,783) [92].

Таблица 3.4 – Сравнительная оценка ультразвуковых диагностических систем EU-TIRADS, TI-RADS и TLA\_RU

Признаки	EU-TIRADS [178]	TI-RADS [83]	TLA_RU [61]
Число признаков	9	11 (9)	11
Число градаций	5 категорий	6 категорий	2 категории
Градации, не влияющие на тактику	1	2	нет
Учет при выборе тактики размеров узлов ЦЖ	да	да	нет
Основные (главные) признаки злокачественности	эхогенность, форма, контур, микрокальцинаты высота>ширины, лимфаденопатия	снижение эхогенности; вертикальная пространственная ориентация, наличие микрокальцинатов, неровные границы, нечеткие контуры.	высота>ширины микрокальцинаты, форма, границы контуры, эхогенность, особенность кровотока
Программы компьютерной оценки изображений, созданные на основании системы	да (функция S-Detect™ для щитовидной железы на аппарате УЗИ аппаратах Samsung Medison)	нет	да (программа для ЭВМ номер 2018663885 от 16.08.2018 г.)
Учет данных анамнеза	нет	да	нет
Оценка динамики процесса	нет	да	нет
Использование соноэластографии	да	да	нет

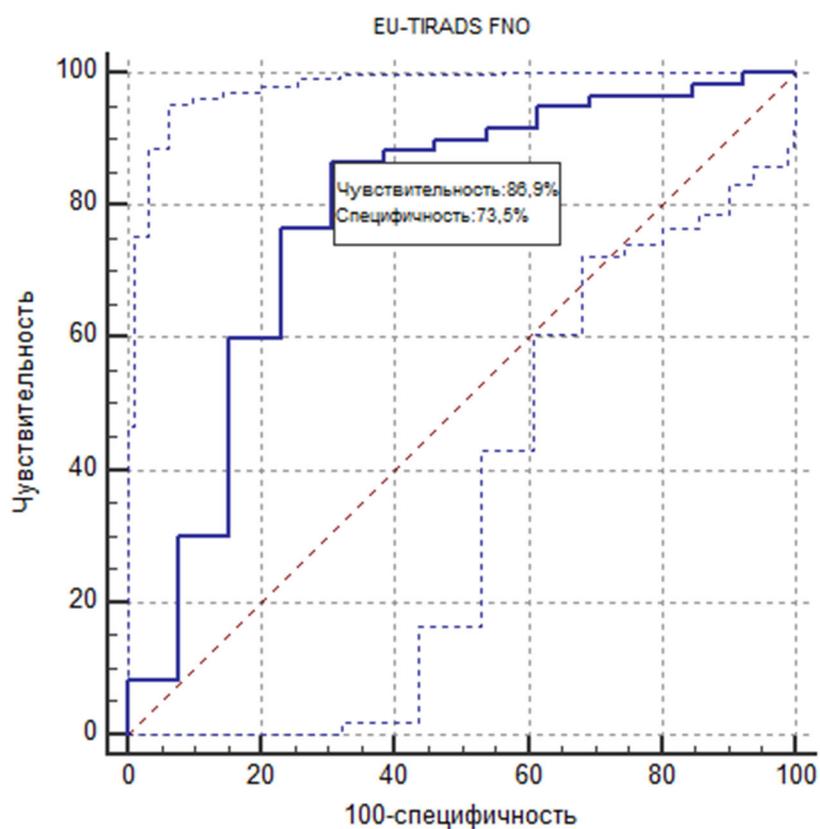


Рисунок 3.11 – ROC-кривая EU-TIRADS, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярных неоплазмах щитовидной железы

При проведении оценки возможностей системы TLA\_RU принимали в расчет, что задачей системы является не определение степени доброкачественности или злокачественности узлов образования ЩЖ, а ответ на вопрос о необходимости выполнения ТАПБ, результаты которой на сегодняшний день имеют доминирующее значение над данными УЗИ.

При оценке системы TLA\_RU в диагностике ФНО были получены следующие данные: чувствительность составила 92,34% (95% CI: 88,02% to 95,48%), специфичность – 78,48% (95% CI: 72,49% to 83,68%), точность – 85,39% (95% CI: 81,76% to 88,54%), PPV – 81,03% (95% CI: 76,82% to 84,62%), NPV – 91,15% (95% CI: 86,64% to 94,23%), LR + – 4,29 (95% CI: 3,33 to 5,53), LR– – 0,10 (95% CI: 0,06 to 0,15). Полученные параметры (Рисунок 3.12) свидетельствуют о том, что TLA\_RU является тестом высокого качества (AUC = 0,888), превосходящим по своей достоверности EU-TIRADS [92].

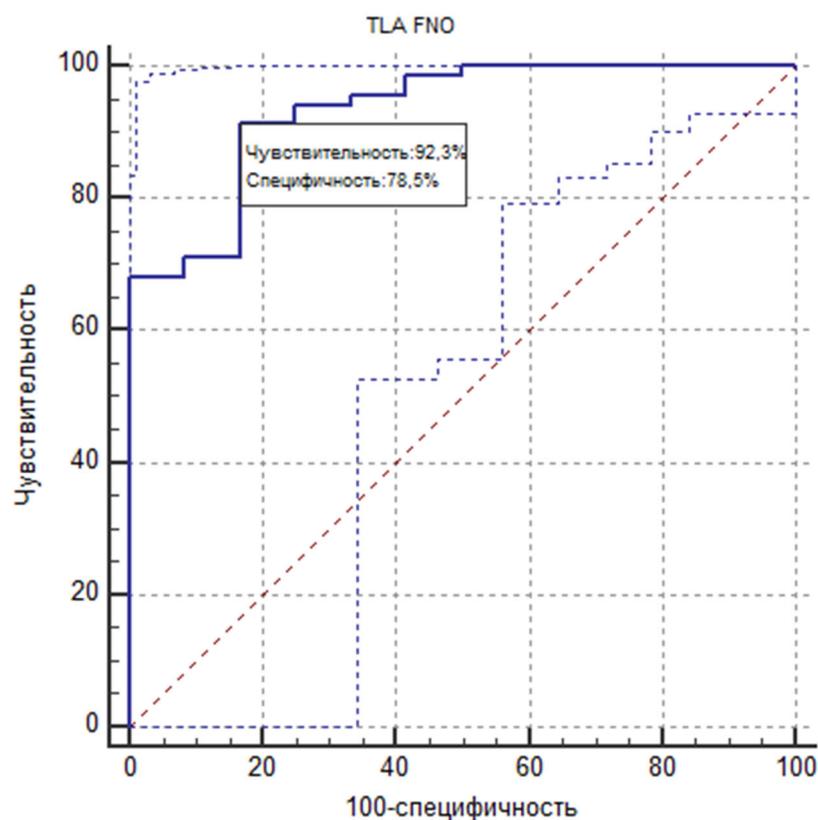


Рисунок 3.12 – ROC-кривая TLA\_RU, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярных неоплазмах щитовидной железы

Несмотря на то, что система TI-RADS создавалась на основе подходов, использованных в EU-TIRADS, дополнения, внесенные разработчиками, сделали ее эффективней предшествовавшей системы.

При использовании TI-RADS в диагностике ФНО чувствительность оказалась 89,55% (95% CI: 84,73% to 93,26%), специфичность – 77,58% (95% CI: 71,53% to 82,88%), точность – 83,52% (95% CI: 79,73% to 86,86%), PPV – 79,76% (95% CI: 75,45% to 83,47%), NPV – 88,27% (95% CI: 83,54% to 91,77%), LR + – 3,99 (95% CI: 3,12 to 5,12), LR– – 0,13 (95% CI: 0,09 to 0,20). Оценка системы TI-RADS в выявлении ФНО с помощью ROC-анализа (Рисунок 3.13) показала, что TI-RADS является тестом высокого качества (AUC = 0,874), превышающим параметры EU-TIRADS [92].

Наряду с общей оценкой эффективности систем интерес представляет изучение дифференциально-диагностических возможностей систем как при ФАЦЖ, так и при ФРЦЖ. При оценке УЗИ 86 гистологически

установленных ФАЩЖ (Рисунок 3.14) по системе EU-TIRADS 21 узел (24,4%) был расценен как EU-TIRADS2, 4 (4,7%) – как EU-TIRADS3, 60 (69,7%) – как EU-TIRADS4, а один (1,2%) – как EU-TIRADS5 [70].

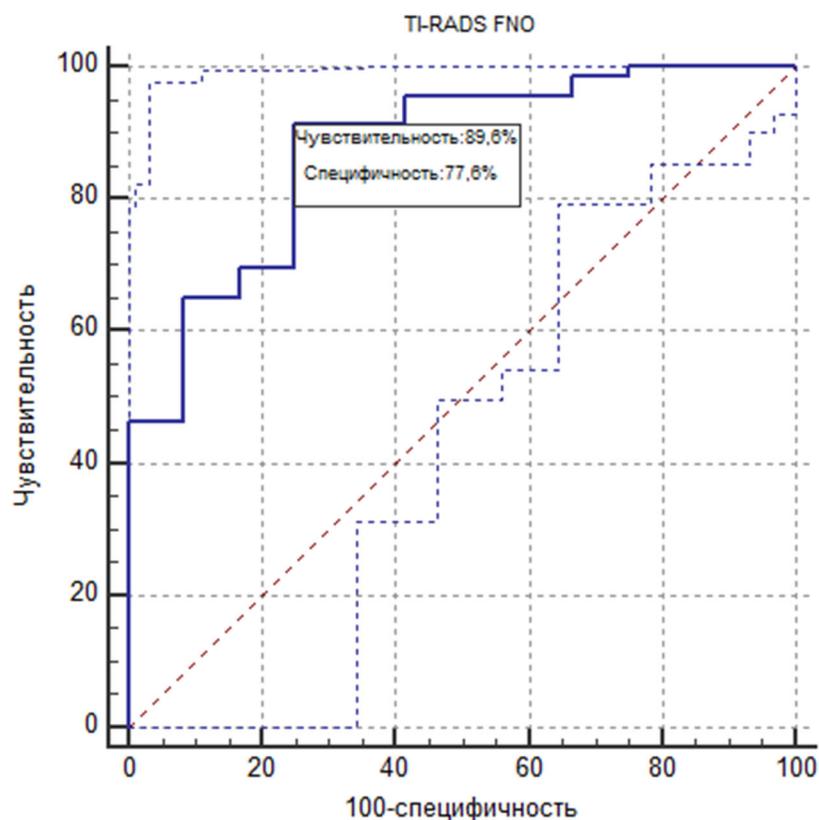


Рисунок 3.13 – ROC-кривая TI-RADS, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярных неоплазмах щитовидной железы

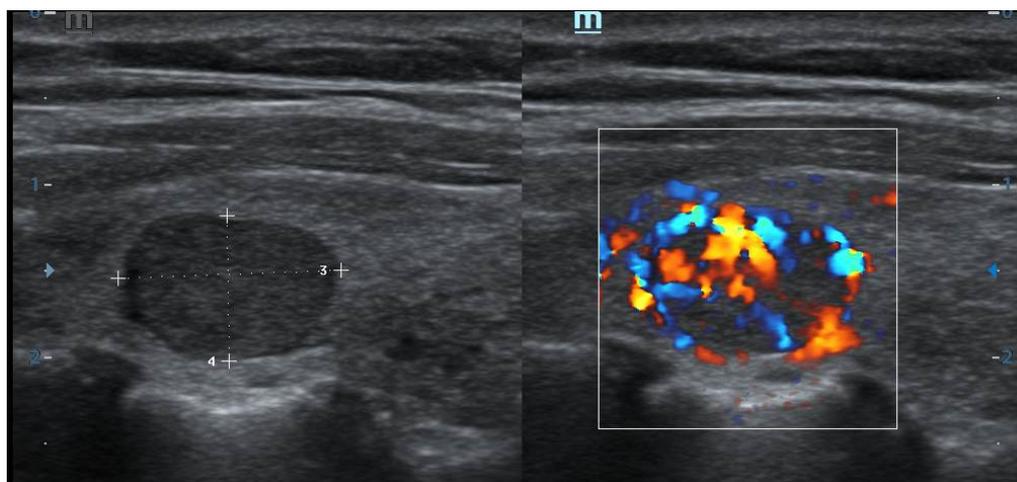


Рисунок 3.14 – Фолликулярная опухоль (аденома) левой доли щитовидной железы у пациентки 43 лет. УЗИ (В-режим+ЦДК): гипоэхогенный узел размерами 8×14 мм овальной формы с ровными, четкими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, «ширина > высоты». EU-TIRADS4, TLA\_RU2, TI-RADS4

Таким образом, при ранжировании по EU-TIRADS к образованиям низкого риска злокачественности были отнесены 25 узлов ЩЖ (29,1%). Пациенты с этими узлами, согласно EU-TIRADS, нуждались лишь в наблюдении без выполнения ТАПБ. 60 узлов ЩЖ были отнесены к образованиям среднего риска злокачественности, про которых ТАПБ выполняется при размерах узла > 1 см. Если исходить из мнения, что ФАЩЖ наиболее соответствует градация EU-TIRADS4, то чувствительность (TPR, True Positive rate) данной системы при диагностике аденом ЩЖ составила 69,77% (95% CI: 58,92% to 79,21%), специфичность (TNR, True Negative rate) – 63,97% (95% CI: 55,30% to 72,02%), точность – 66,22% (95% CI: 59,58% to 72,41%), положительная прогностическая ценность (PPV, Positive Predictive Value,) – 55,05% (95% CI: 48,47% to 61,45%), отрицательная прогностическая ценность (NPV, Negative Predictive Value) – 76,99% (95% CI: 70,33% to 82,53%), положительное отношение правдоподобия (LR+) – 1,94 (95% CI: 1,49 to 2,52), отрицательное отношение правдоподобия (LR-) – 0,47 (95% CI: 0,33 to 0,67) [92].

При оценке УЗИ изображений ФАЩЖ по системе TLA\_RU 15 узлов (17,4%) были отнесены к TLA\_RU1 (высокая вероятность доброкачественного процесса), а 71 (82,6%) – к TLA\_RU2 (высокий риск злокачественности). Таким образом, подавляющему числу пациентов с ФАЩЖ ТАПБ была показана. Если исходить из предположения, что ФАЩЖ наиболее соответствует группе TLA\_RU2, диагностические показатели TLA\_RU при выявлении аденом ЩЖ следующие: TPR – 82,56% (95% CI: 72,87% to 89,90%), TNR – 60,29% (95% CI: 51,55% to 68,58%), точность – 68,92% (95% CI: 62,38% to 74,94%), PPV – 56,8% (95% CI: 51,12% to 62,30%), NPV – 84,5% (95% CI: 77,19% to 89,83%), LR + – 2,01 (95% CI: 1,65 to 2,61), LR – 0,30 (95% CI: 0,18 to 0,47).

При использовании системы TI-RADS по оценке изображений морфологически подтвержденных ФАЩЖ в 11 случаях (12,8%) паттерн был расценен как TI-RADS2, в 8 (9,3%) – как TI-RADS3, в 65 (75,6%) – как TI-RADS4, в 2 (2,3%) – как TI-RADS5. Анализ показал, что согласно TI-RADS 19

(22,1%) случаев изначально относились к узлам с низким риском злокачественности. Однако 2 узла из группы TI-RADS3 и 3 узла из группы TI-RADS3 были переведены в группу TI-RADS4, согласно рекомендациям разработчиков (быстрый рост при динамическом наблюдении, появление малых ультразвуковых признаков и высокая жесткость по данным эластографии). Таким образом, 70 узлов ЦЖ (81,4%) были отнесены к группе среднего риска злокачественности, а 2 (2,3%) – к группе высокого риска злокачественности. Таким образом, показания для выполнения ТАПБ были установлены в 72 (83,7%) случаях ФАЦЖ, что было близко к заключениям по TLA\_RU. Исходя из допущения, что ФАЦЖ по своим признакам более всего соответствует TI-RADS4, параметры диагностической эффективности системы TI-RADS при ФАЦЖ следующие: TPR – 81,40% (95% CI: 71,55% to 88,98%), TNR – 69,12% (95% CI: 60,63% to 76,75%), точность – 73,87% (95% CI: 67,57% to 79,52%), PPV – 62,50% (95% CI: 55,97% to 68,61%), NPV – 85,45% (95% CI: 78,83% to 90,26%), LR + – 2,64 (95% CI: 2,01 to 3,46), LR – 0,27 (95% CI: 0,17 to 0,42).

Таким образом, по выявленным ультразвуковым признакам паттерны ФАЦЖ в большинстве случаев «соответствовали» образованиям со средним и высоким риском злокачественности (Рисунок 3.15), что являлось показанием для цитологического исследования. Наиболее оптимальные параметры оказались у системы TI-RADS (чувствительность – 81,40%, специфичность – 69,12%), другие системы показали худшее соотношение показателей эффективности. ТАПБ изучаемых узлов была выполнена в 81 случае (94,2%). У 5 (6,8%) пациентов ФАЦЖ затем были выявлены при патоморфологическом исследовании операционных препаратов (больные были оперированы по другим показаниям). По данным цитологического исследования установлено наличие TBSRTC2 в 9 случаях (11,1%), TBSRTC3 – в 3 (3,7%), TBSRTC4 – в 62 (76,5%), TBSRTC5 – в 7 (8,6%). Таким образом, результаты цитологического исследования оказались наиболее близки к заключениям TLA\_RU, основанным на ЭВМ-оценке степени валидности и ранжировании признаков.

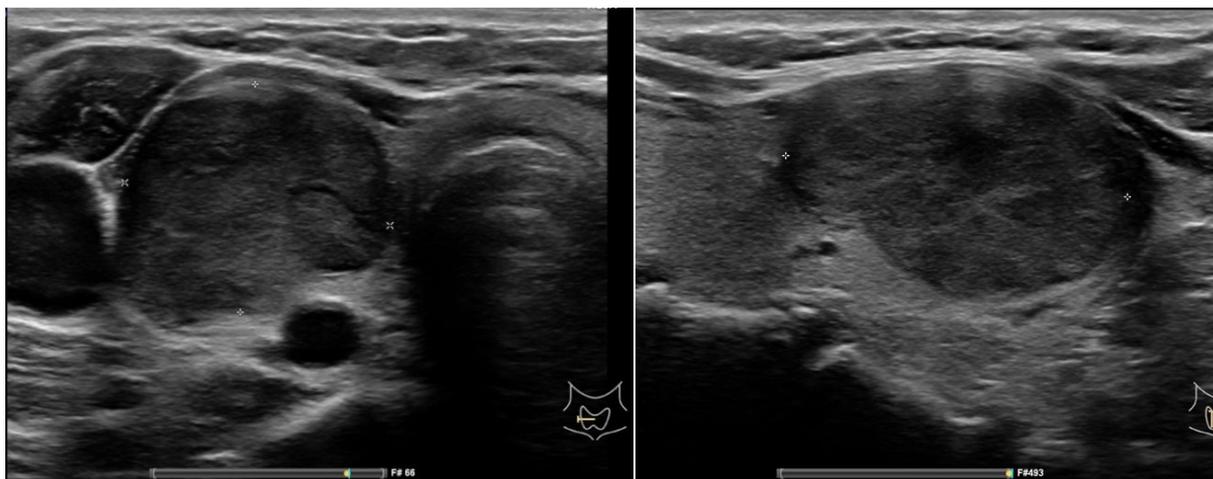


Рисунок 3.15 – Фолликулярная опухоль (аденома) правой доли ЩЖ у пациентки 19 лет. УЗИ (В-режим): гипоэхогенный, неоднородный узел размерами 14×16×22 мм, солидный, с четкими неровными контурами, овальной формы, «высота < ширины». EU-TIRADS4, TLA\_RU2, TI-RADS5

При оценке УЗИ изображений ФРЩЖ 4 образования (2,9%) были расценены специалистами как EU-TIRADS3, 49 (36,1%) – как EU-TIRADS4, 83 (61,0%) – как EU-TIRADS5 (Рисунок 3.16).

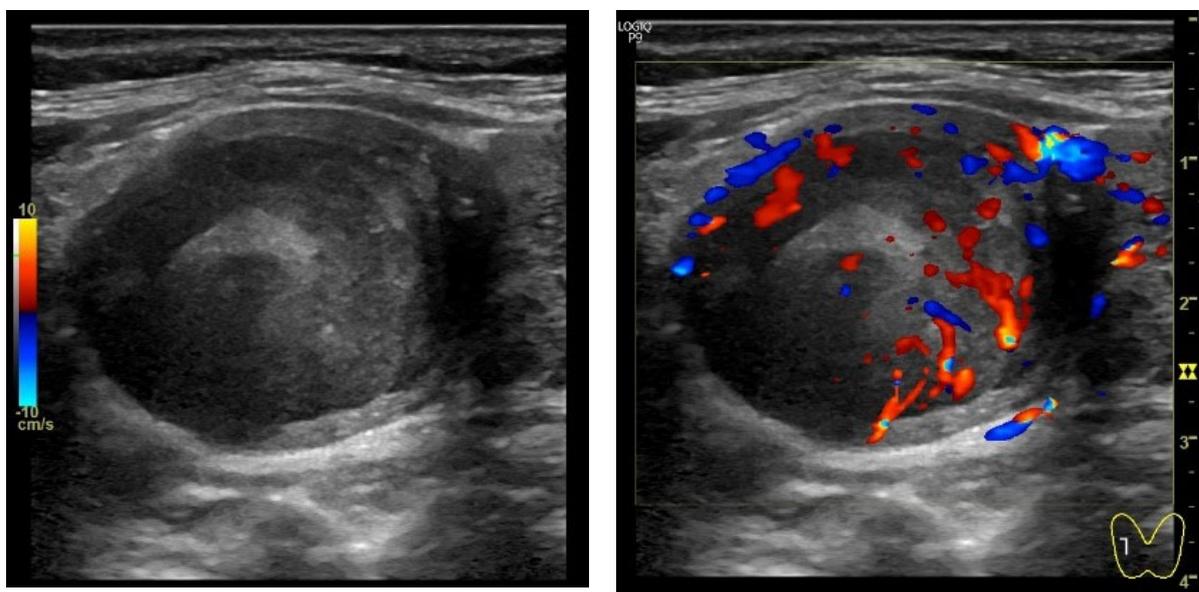


Рисунок 3.16 – Фолликулярная опухоль (рак) правой доли щитовидной железы. УЗИ(В-режим+ЦДК). Гипоэхогенный узел неправильной формы с ровными, нечеткими контурами, с интенсивным смешанным кровотоком, с микрокальцинатами, «ширина = высоте». EU-TIRADS4, TLA\_RU2. TI-RADS5

При расчетах исходили из того, что РЩЖ наиболее соответствует градация EU-TIRADS5. Установлено, что чувствительность системы EU-

TIRADS в выявлении РЩЖ составила 61,03% (95% CI: 52,30% to 69,27%), специфичность (TNR) – 98,8% (95% CI: 93,69% to 99,97%), точность – 75,68% (95% CI: 69,48% to 81,17%), положительная прогностическая ценность – 98,81% (95% CI: 92,17% to 99,83%), отрицательная прогностическая ценность – 68,0% (95% CI: 56,48% to 66,46%), положительное отношение правдоподобия – 52,49 (95% CI: 7,44 to 370,08), отрицательное отношение правдоподобия – 0,39 (95% CI: 0,32 to 0,49). ROC-анализ продемонстрировал хорошие возможности системы EU-TIRADS при дифференциальной диагностике ФРЩЖ (AUC = 0,842), в частности высокую специфичность, то есть минимальное число ложноположительных результатов (Рисунок 3.17) [92].

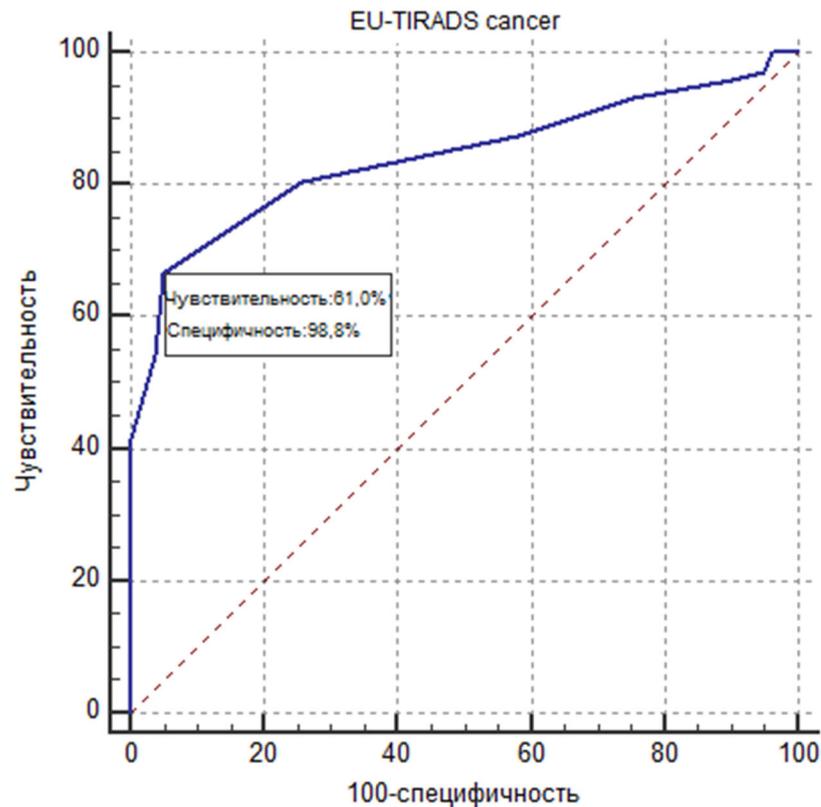


Рисунок 3.17 – ROC-кривая EU-TIRADS, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярном раке щитовидной железы

При анализе данных применения системы TLA\_RU установлено, что лишь 2 узла (1,5%) были отнесены к категории TLA\_RU1, все остальные узлы (134; 98,5%) попали в категорию TLA\_RU2 (высокий риск злокачественности). При расчетах параметров получены следующие

показатели при ФРЦЖ: TPR – 98,53% (95% CI: 94,79% to 99,82%), TNR – 75,58%(95% CI: 65,13% to 84,20%), точность – 89,64% (95% CI: 84,86% to 93,32%), PPV – 86,45% (95% CI: 81,47% to 90,25%), NPV – 97,01% (95% CI: 89,09% to 99,23%), LR + – 4,04 (95% CI: 2,78 to 5,86), LR – 0,02 (95% CI: 84,86% to 93,32%). При проведении ROC-анализа (Рисунок 3.18) система EU-TIRADS при диагностике ФРЦЖ показала высокую чувствительность, позволяющую по принципу «невода» выявлять случаи ФРЦЖ. При этом TLA\_RU имеет среднюю специфичность, переключая функцию отсева ложноположительных случаев на ТАПБ (AUC = 0,874).

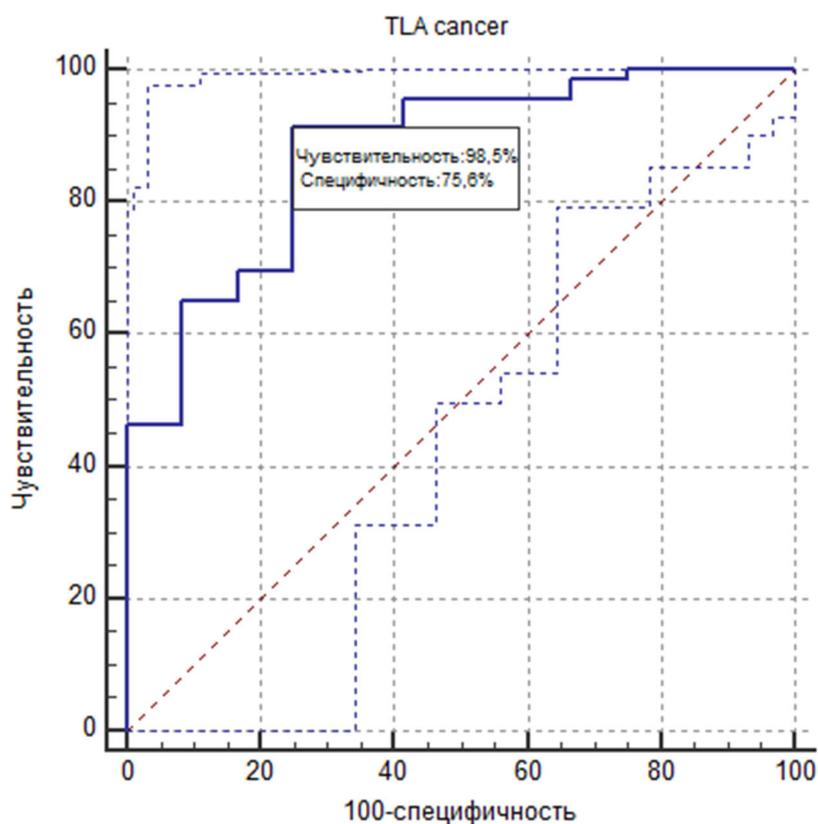


Рисунок 3.18 – ROC-кривая TLA\_RU, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярном раке щитовидной железы

При анализе эффективности системы TI-RADS в диагностике ФРЦЖ изображение в 1 случае (0,7%) было расценено как категория TI-RADS2, в 8 (5,9%) – как TI-RADS3, в 42 (30,9%) – как TI-RADS4, в 85 (62,5%) – как TI-RADS5. Оценка проводилась, основываясь на мнении, что для ФРЦЖ наиболее

характерна градация TI-RADS5. При расчетах получены следующие параметры: TPR – 62,50% (95% CI: 53,79% to 70,65%), TNR – 97,67% (95% CI: 91,85% to 99,72%), точность – 76,13% (95% CI: 69,96% to 81,58%), PPV – 97,70% (95% CI: 91,48% to 99,41%), NPV – 62,22% (95% CI: 56,94% to 67,23%), LR+ – 26,87 (95% CI: 6,79 to 106,39), LR– – 0,38(95% CI: 0,31 to 0,48). При оценке с помощью ROC-анализа (Рисунок 3.19) эффективности системы TI-RADS при ФРЦЖ установлено, что она аналогична эффективности EU-TIRADS (AUC = 0,840).

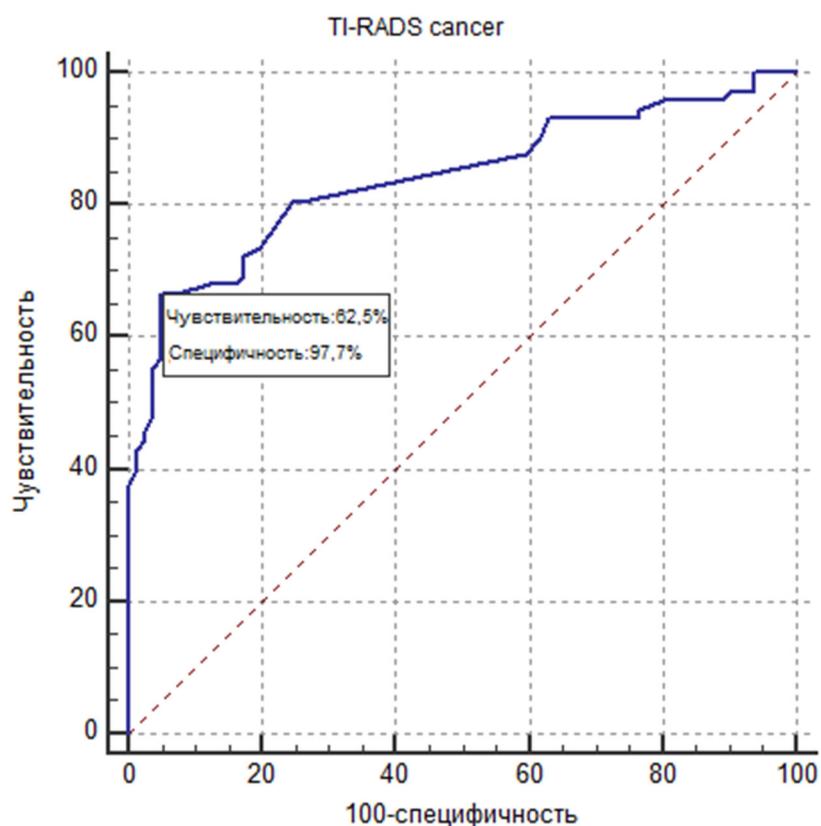


Рисунок 3.19 – ROC-кривая TI-RADS, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярном раке щитовидной железы

Из расчетов видно, что ультразвуковая картина ФРЦЖ в большинстве случаев расценивались всеми системами стратификации риска как подозрение на РЦЖ, в связи с чем во всех случаях ФРЦЖ была рекомендована ТАПБ. Проведенный анализ показал хорошие возможности всех систем при выявлении ФНО. Показатели диагностической

эффективности систем оказались более высокими при ФРЦЖ, чем при ФАЦЖ. Система TLA\_RU обладает наибольшей чувствительностью, что показывает, насколько она хорошо обнаруживает ФРЦЖ. Но более низкая специфичность TLA\_RU указывает на вероятность большого числа ложноположительных результатов. Однако акцент TLA\_RU на формирование показаний к ТАПБ увеличивает вероятность выявления ФРЦЖ при цитологическом исследовании. EU-TIRADS и TI-RADS имеют более высокую специфичность (соответственно 98,8% и 97,67%), говорящую о высоких дифференциально-диагностических возможностях систем уже на этапе УЗИ. По данным ТАПБ с последующим цитологическим исследованием у 2 пациентов (1,5%) было получено заключение как категория TBSRTC2, у 3 (2,2%) – как TBSRTC3, у 73 (53,7%) – как TBSRTC4, у 58 (42,6%) – как TBSRTC5-6. Как видно, число узлов ЩЖ с цитологической оценкой по соответствующим категориям, которые указывают на наличие опухоли (TBSRTC4-6), составило 96,3%. Большое число мазков (76/75,9%) цитологи отнесли к категориям, не позволяющим дифференцировать ФАЦЖ и ФРЦЖ, что подчеркивает сложность цитологической оценки ФНО ЩЖ без проведения углубленного исследования (иммуноцитохимического и патоморфологического анализа).

### **Заключение**

На основании данных ультразвукового исследования очаговой патологии ЩЖ с использованием различных систем была произведена оценка их эффективности при диагностике ФНО ЩЖ. Специалистами признается, что диагностика ФНО ЩЖ с помощью методов лучевой диагностики сложна и неоднозначна. Использование стратификационных систем, ориентирующих специалиста на субъективную оценку, связано с высокой вероятностью ошибки, так как уровень опыта и знаний специалистов различен, а субъективная оценка определяется большим числом факторов и аргументов, которые не подлежат стандартизации и

анализу. Сравнительный анализ систем EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS с позиции доказательной медицины показал, что каждая из систем имеет свои плюсы и минусы. Система TLA\_RU не ставит своей задачей постановку предварительного диагноза, ее задачи – установление наличия узла ЩЖ, его локализации, размеров и определение показаний к ТАПБ. Система TLA\_RU может использоваться специалистами первичного амбулаторного звена, не имеющими большого опыта работы с пациентами с патологией ЩЖ. Система TI-RADS обладает не только хорошими диагностическими свойствами при ФНО ЩЖ, но и высокой специфичностью при ФРЩЖ, что дает возможность применять ее для экспертной оценки в специализированных лечебных учреждениях.

## **ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ Фолликулярных неоплазм Щитовидной железы**

Одной из ультразвуковых технологий, широко используемых сегодня при оценке объемных образований внутренних органов, в том числе и ЩЖ, является соноэластография (СЭГ) [40, 52, 66]. Большинство работ, в которых дается оценка ее использованию при заболеваниях ЩЖ, подчеркиваются высокие дифференциально-диагностические возможности технологии, особенно при РЩЖ [16, 71]. В последние годы все больше появляется публикаций, в которых СЭГ позиционируется как одна из знаковых технологий оценки изображений очаговых образований ЩЖ [16, 68, 71]. Несомненно, информация об эластичности ткани узла ЩЖ дает дополнительные возможности в диагностике онкопатологии, особенно наиболее распространенного РЩЖ – папиллярного [68, 71, 72]. Вместе с тем варианты соноэластографической оценки медуллярного и фолликулярного РЩЖ единичны и неоднозначны [68, 71]. Также публикации по этой тематике не предоставляют статистической аргументации по конкретным критериям, позволяющим однозначно оценивать результаты эластографии и эффективно использовать их при ФНО ЩЖ [68, 71].

Для понимания возможностей применения и аргументированной мотивации использования СЭГ в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ было выполнено ретроспективное когортное слепое исследование. Оценивались данные предоперационного УЗИ у 222 больных с ФНО ЩЖ, у 69 из них помимо стандартного В-режима, ЦДК и ЭДК была выполнена СЭГ в режиме реального времени (RTE). Возраст пациентов ФРЩЖ (14 человек) был от 19 до 69 лет (средний возраст  $51,4 \pm 10,5$  года), женщины составили – 85,7%. Возраст пациентов с ФАЩЖ 55 (пациентов) был от 20 до 64 лет (средний возраст  $46,1 \pm 11,7$  года) (женщины – 90,9 %). Таким образом,

группы по гендерным и возрастным параметрам оказались статистически сопоставимы.

Проведение RTE у пациентов с ФНО ЩЖ предваряло исследование в В-режиме. Распределение оцениваемых изображений ФНО ЩЖ по градациям стратификационных систем по риску РЦЖ представлено в Таблице 4.1. При ранжировании изображений по системе EU-TIRADS 14,5% узлов ЩЖ были отнесены к группе низкого риска РЦЖ, а 85,5% – к градациям EU-TIRADS4 и EU-TIRADS5 (высокий риск злокачественного процесса). При использовании систем TLA\_RU и TI-RADS узлы ЩЖ были распределены (соответственно 11,6% и 88,4%).

Таблица 4.1 – Пациенты с ФНО, обследованные с использованием RTE

Система		ФАЩЖ	ФРЦЖ	Всего
EU-TIRADS	2	8	0	8
	3	2	0	2
	4	44	3	47
	5	1	11	12
TLA_RU	1	8	0	8
	2	47	14	61
TI-RADS	3	7	1	8
	4	47	4	51
	5	1	9	10
Всего		55	14	69

Размеры узлов ЩЖ, что важно для проведения СЭГ, были от 10 мм до 39 мм (средние параметры ФНО ЩЖ =  $23,1 \pm 2,3 \times 16,3 \pm 1,6 \times 14,0 \pm 1,3$  мм). Поскольку исследование проводилось на УЗИ аппаратах (Toshiba (Япония), Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), Siemens AcusonS2000 (Германия) и Mindray DC-8 (Китай)), имеющих различную цветовую кодировку окрашивания, термины «теплые–холодные» тона и характеристики цвета не использовали. Применялись термины «окраска, указывающая на определенную (жесткую или мягкую, эластичную) эластичность ткани». Для

оценки эластичности узловых образований ЩЖ использовали шкалу эластичности университета Tsukubo в модификации Т. Rago [174]. Помимо качественных характеристик «цветовая гамма», «интенсивность окрашивания», «однородность окрашивания» с помощью эластографии сдвиговой волны получали количественное выражение жесткости тканей на различных участках ФНО ЩЖ в виде модуля Юнга, выраженного в кПа [67].

При RTE в 46 случаях (66,7%) ФНО ЩЖ было отмечено отсутствие единообразия цветовой гаммы и распределения участков различной жесткости. При оценке RTE в ФНО ЩЖ паттерн отличался значительной «пестротой» цветовой гаммы, различной интенсивностью, «мозаичностью» и неоднородностью окрашивания. В 59 случаях (85,5%) цветовая гамма указывала на высокую и среднюю эластичность ткани (Рисунок 4.1).

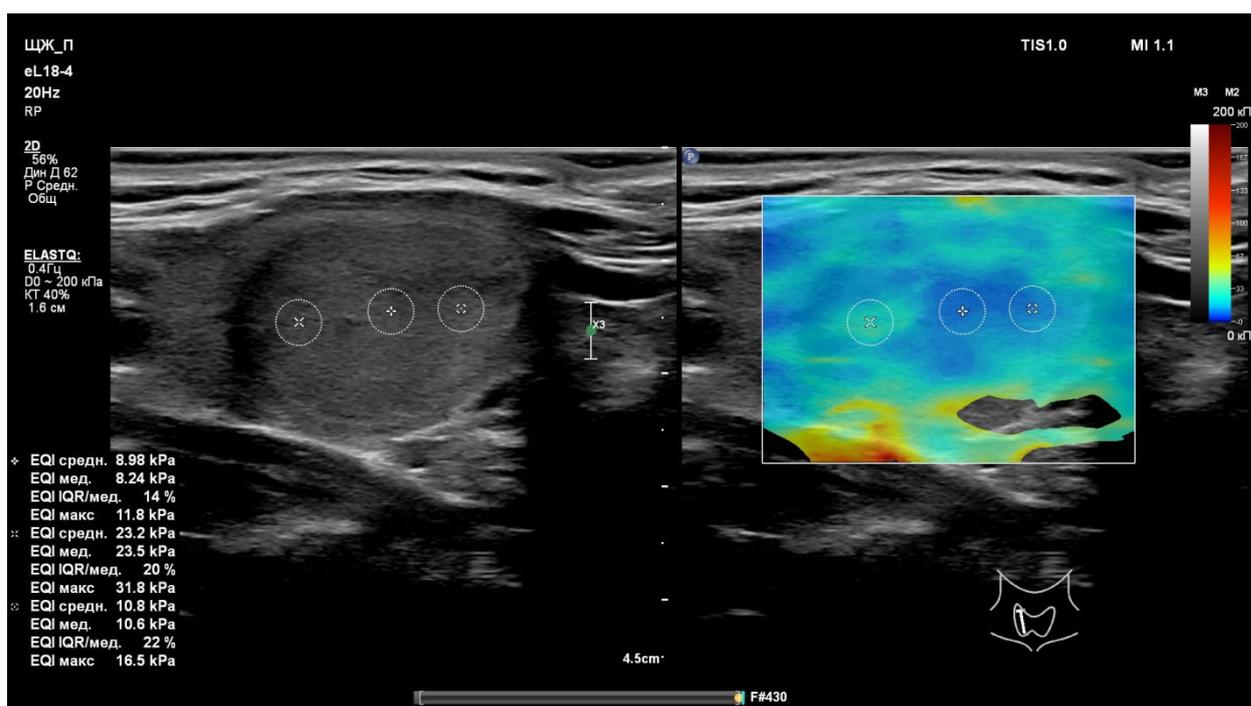


Рисунок 4.1 – ФНО ЩЖ. УЗИ:В- режим (продольное сканирование) и СЭГ. Гипоэхогенный однородный узел правой доли размерами 25×27×28 мм с четким, ровным контуром. При СЭГ относительно однородное окрашивание, цветовой паттерн характерны для высокой эластичности (1 score по Т. Rago). Жесткость на разных участках узла от 8,2 до 23,5кПа (ФАЩЖ)

При исследовании был установлен широкий диапазон цветовой гаммы и интенсивности окрашивания ФНО ЩЖ. Двухцветное окрашивание было в

47,8% исследованных ФНО ЩЖ, трехцветное – в 31,9%, четырехцветное и пятицветное – в 20,3%. В изображениях преобладали цвета, характерные для высокой эластичности тканей ФНО ЩЖ. По шкале эластичности T. Rago [174] паттерны ФНО ЩЖ соответствовали 1–3-му шаблонам эластографии, ни в одном случае не были установлены узлы, соответствующие 4-му шаблону эластографии, указывающему на высокую вероятность малигнизации. Среднее значение модуля Юнга ФНО ЩЖ составило  $34,7 \pm 4,1$  кПа. Также был отмечен большой интервал между минимальными (4,4 кПа) и максимальными (92,8 кПа) значениями модуля Юнга, что усложняло оценку изображений и повышало вероятность диагностической ошибки.

При изучении возможностей RTE при дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ было установлено, что ультразвуковые паттерны ФАЩЖ имели незначительные и спорные отличия от ФРЩЖ не только по системам стратификации EU-TIRADS, TLA\_RU, TI-RADS, но и по изображениям RTE [67].

Паттерны изображений в группе ФАЩЖ в 23 случаях (41,8%) соответствовали 1-му шаблону по шкале T. Rago (гомогенная мягкая структура), а в 30 (54,5%) – 2-му шаблону (гетерогенная мягкая структура), что указывало на низкую вероятность злокачественного процесса (Рисунок 4.2). Вместе с тем в 2 случаях (3,6%) оценка изображения указывала на 3-й шаблон (Рисунок 4.3) по шкале эластичности T. Rago (гетерогенная жесткая структура). Цветовая гамма ФАЩЖ в 96,4% была характерной для высокой эластичности тканей, в 31 случае (56,4%) было двухцветное окрашивание, в 18 (32,7% – трехцветное, в 6 (10,9%) – четырехцветное и пятицветное окрашивание.

Размеры ФАЩЖ в В-режиме, при СЭГ и размеры, установленные при патоморфологическом исследовании, существенно не отличались. Модуль Юнга в этой группе очаговых образований ЩЖ составил  $27,5 \pm 7,1$  кПа. В 3 случаях были получены высокие показатели модуля упругости (более 45 кПа) на отдельных участках ФАЩЖ [67].

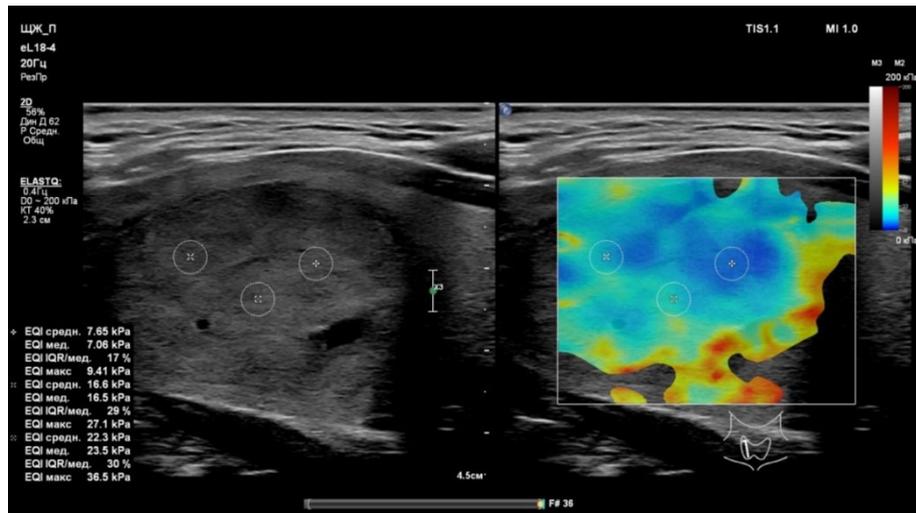


Рисунок 4.2 – ФНО ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и СЭГ. Гипоэхогенный неоднородный узел правой доли размерами 24×30×39 мм с четким, ровным контуром. При СЭГ неоднородное окрашивание, цветовой паттерн характерны для высокой эластичности (2 score по T.Rago). Жесткость на разных участках от 7,0 до 22,3 кПа (ФАЩЖ)

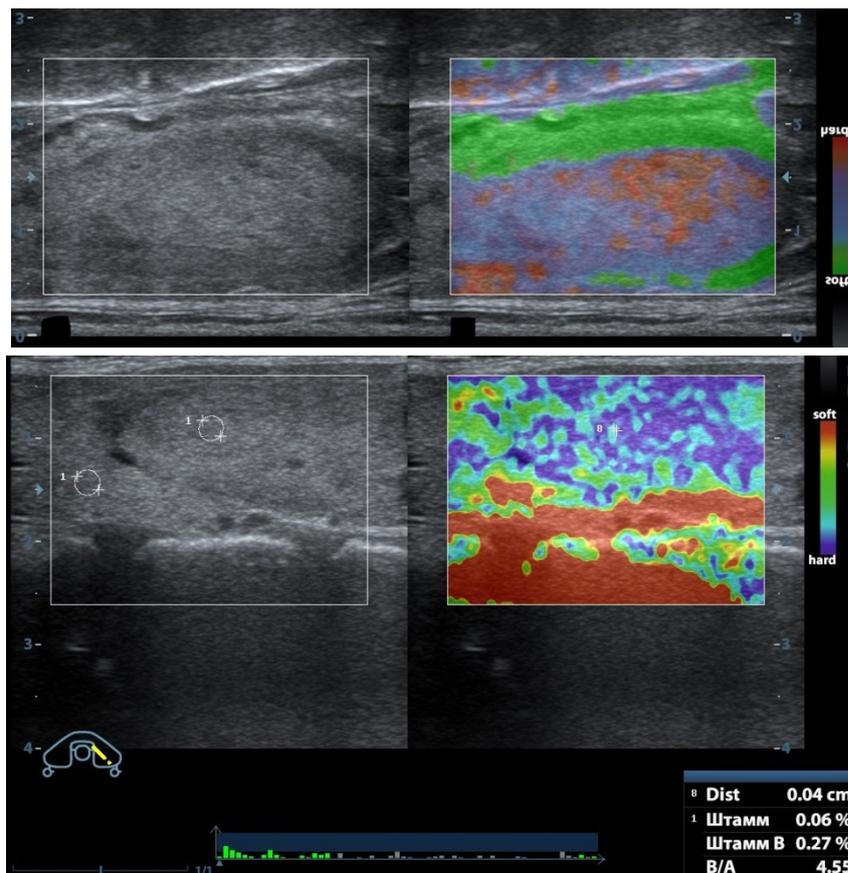


Рисунок 4.3 – ФНО ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и СЭГ. Изоэхогенный неоднородный узел правой доли размерами 15×25×36 мм с четким, ровным контуром. При СЭГ неоднородное окрашивание, цветовой паттерн характерны для высокой жесткости (3 score по T.Rago). Индекс соотношения плотности (strain ratio) в разных точках от 2,87 до 4,55 у.е. (ФАЩЖ)

При расчете диагностической эффективности RTE при ФАЦЖ установлены: чувствительность – 96,36% (95%CI: 87,47% to 99,56%), специфичность – 57,14% (95%CI: 28,86% to 82,34%), точность – 88,41% (95%CI: 78,43% to 94,86%), PPV – 89,83% (95% CI: 82,80% to 94,19%), NPV – 80,00% (95% CI: 48,80% to 94,38%), LR+ – 2,25 (95%CI: 1,23 to 4,13), LR– – 0,06 (95% CI: 0,02 to 0,27).

При сравнении со стратификационными системами EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS диагностические возможности RTE при ФАЦЖ оказались выше (Таблица 4.2), хотя отличия были незначительными. Наиболее высокими у RTE оказались чувствительность и точность, а специфичность была самой низкой, то есть вероятность ошибочных заключений (гипердиагностики) о наличии ФАЦЖ при применении эластографии увеличивается, что может привести к неоправданной излишне радикальной хирургической тактике. Вместе с тем RTE обладала большей точностью, чем каждая из систем стратификации, основывающихся на использовании только В-режима.

Таблица 4.2 – Диагностические возможности систем стратификации риска и эластографии при ФАЦЖ

Системы	Показатели		
	чувствительность	специфичность	точность
EU-TIRADS	69,77%	63,97%	66,22%
TLA_RU	82,56%	60,29%	68,92%
TI-RADS	81,40%	69,12%	73,87%
RTE	96,36%	57,14%	88,41%

При предварительном изучении данных RTE у 14 пациентов с ФРЦЖ были отмечены особенности, прежде всего бóльшая «жесткость» фокусов ФРЦЖ в сравнении с таковой при ФАЦЖ (Рисунок 4.4). Изображения в группе ФРЦЖ в 6 случаях соответствовали 2-му шаблону по шкале T. Rago (гетерогенная мягкая структура), а в 8 – 3-му шаблону (гетерогенная жесткая структура), что говорило о более высокой, но неопределенной вероятности злокачественного процесса.

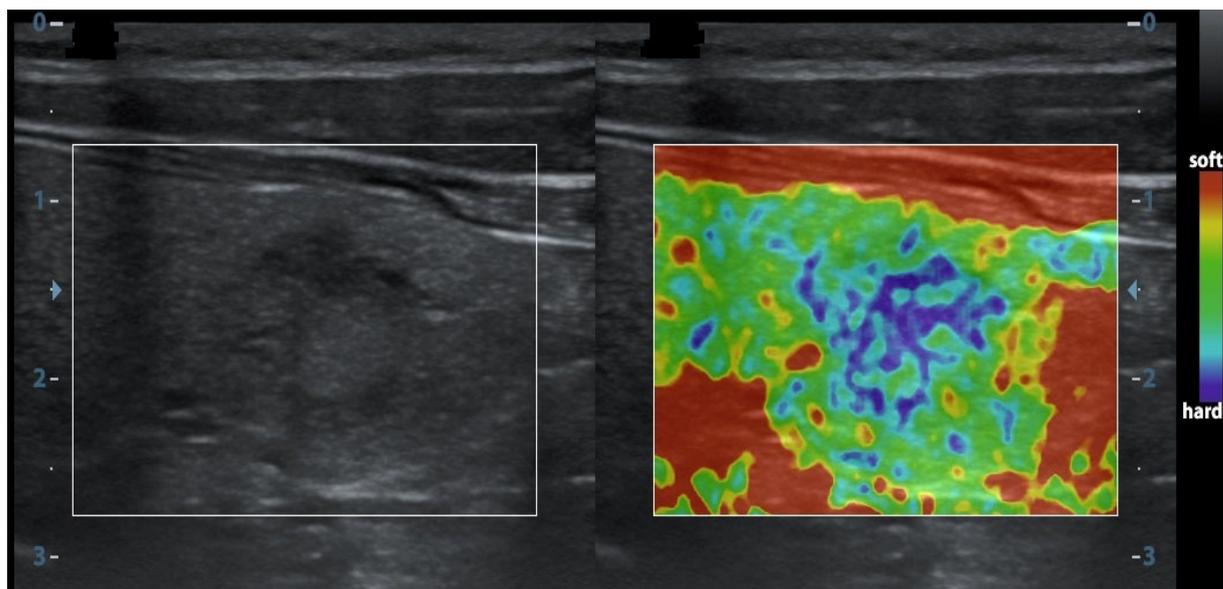


Рисунок 4.4 – ФНО ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и СЭГ.

Изоэхогенный неоднородный узел левой доли размерами 11×11×16 мм с нечетким контуром. При СЭГ интенсивное неоднородное окрашивание, цветовой паттерн характерны для высокой жесткости (3 score по T.Rago) (ФРЦЖ)

Цветовая гамма ФРЦЖ отличалась мозаичностью, присутствием как жестких, так и эластичных участков. В 2 случаях (14,3%) было двухцветное окрашивание, в 4 (28,6%) – трехцветное, в 8 (57,1%) – четырехцветное и пятицветное окрашивание. Таким образом, для ФРЦЖ было характерен более «пестрый» цветовой паттерн в сравнении с ФАЦЖ. Модуль Юнга в этой группе ФНО ЩЖ составил  $62,1 \pm 12,1$  кПа. В 6 случаях (42,9%) были получены низкие показатели модуля упругости (менее 30 кПа) на отдельных участках ФАЦЖ. Несмотря на преобладание среди ФРЦЖ паттернов с цветовой гаммой, характерной для узлов ЩЖ с низкой эластичностью, среди ФРЦЖ были также опухоли с высокой эластичностью ткани на большинстве участков (Рисунок 4.5), что существенно затрудняло дифференциальную диагностику. Можно сказать, что ФРЦЖ является «более эластичным» в сравнении с папиллярным РЦЖ [68, 71].

Размеры ФРЦЖ в В-режиме, при RTE и размеры, установленные морфологами при патоморфологическом исследовании, имели более значимые отличия, чем таковые при ФАЦЖ.

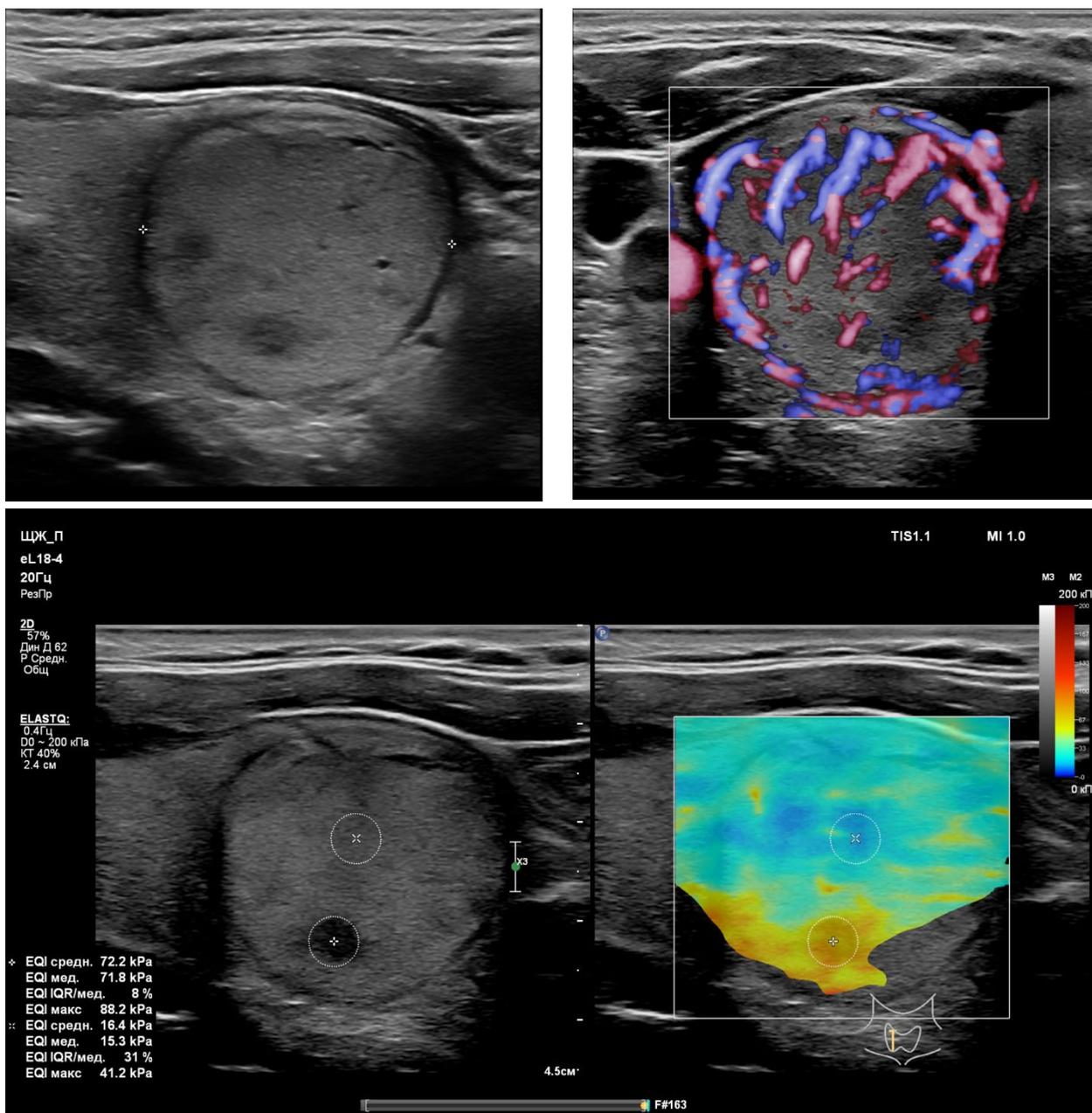


Рисунок 4.5 – ФНО ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольный скан, ЦДК) и СЭГ. Изоэхогенный неоднородный узел правой доли размерами 25×27×28 мм с четким контуром, с интенсивным смешанным кровотоком.

При СЭГ относительно однородное окрашивание, цветовой паттерн характерны для высокой эластичности (2 score по T. Rago). Жесткость изоэхогенной части узла 16,4 кПа. Гипоэхогенный участок в дорзальной части имеет высокую жесткость – 71,8 кПа (ФРЦЖ, инвазия в сосуды)

Диагностические показатели RTE при ФРЦЖ были следующими: чувствительность – 57,14% (95% CI: 28,86% to 82,34%), специфичность – 96,36% (95% CI: 87,47% to 99,56%), точность – 88,41% (95% CI: 78,43% to 94,86%), PPV – 80,00% (95% CI: 48,80% to 94,38%), NPV – 89,83%(95% CI:

82,80% to 94,19%), LR+ – 15,71 (95% CI: 3,75 to 65,94), LR– – 0,44 (95% CI: 0,24 to 0,82).

Сравнение диагностических возможностей RTE с таковыми систем EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS показало, что они при ФРЦЖ оказались ниже (Таблица 4.3), хотя отличия были незначимыми. По чувствительности RTE уступает всем системам, а по специфичности (что наиболее важно при РЦЖ) – системам EU-TIRADS и TI-RADS. Это говорит о том, что изолированное применение RTE с целью выявления РЦЖ при ФРЦЖ может привести не только к недиагностированным случаям, но и к ошибочным заключениям. Вместе с тем RTE обладает при ФРЦЖ достаточно большей точностью, что позволяет рассматривать ее как важное дополнение к системам стратификации.

Таблица 4.3 – Диагностические возможности систем стратификации риска и эластографии при ФРЦЖ

Системы	Показатели		
	чувствительность	специфичность	точность
EU-TIRADS3	61,03%	98,8%	75,68%
TLA_RU	98,53%	75,58%	89,64%
TI-RADS	62,50%	97,67%	76,13%
RTE	57,14%	96,36%	88,41%

При выполнении исследования было установлено, что параметры RTE и систем стратификации при ФАЦЖ и ФРЦЖ имеют дифференциально-диагностические значения, которые необходимо учитывать при диагностике ФНО ЦЖ (Таблица 4.4). О значении RTE говорит тот факт, что в 15,9% изображений размеры ФНО ЦЖ в В-режиме, RTE и размеры, полученные при их измерении в ходе патоморфологического исследования, имели отличия. Также в почти половине случаев ФРЦЖ цветовой паттерн и показатели эластичности (модуль Юнга, индекс strain ratio) не соответствовали в полной мере общераспространенному мнению об особенностях эластичности ткани РЦЖ [67].

Таблица 4.4 – Параметры RTE при ФНО ЩЖ

Показатели эластографии	ФАЩЖ (n = 55)	ФРЩЖ (n = 14)	ФНО ЩЖ (n = 69)
Доминирующее «жесткое» окрашивание	2 (3,6%)	8 (57,1%)	10 (14,5%)
Преобладающий шаблон по шкале эластичности T.Rago	II (54,5%)	III (57,1%)	II (52,1%)
Неоднородность окраски	32 (58,2%)	14 (100%)	46 (66,7%)
Различия размеров образований	8 (14,5%)	3 (21,4%)	11 (15,9%)
Максимальное число цветов в паттерне	3	5	5
Модуль Юнга кПа	23,5±7,1	62,1±12,1	34,7±4,1
Число больных с модулем Юнга более 45 кПа (%)	3 (5,5%)	8 (57,1%)	11(15,9%)
Индекс strain ratio у.е.	2,04±0,83	3,76±0,76	2,39±0,77

Данные Таблицы 4.4 демонстрируют сложность дифференциальной диагностики ФНО ЩЖ на основании соноэластографии, а также то, что эластография дает новые данные и критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику ФНО ЩЖ.

Для оценки эффективности RTE в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ был проведен ROC-анализ. При проведении ROC-анализа установлено, что AUC (площадь под кривой) равняется 0,773 (95%ДИ = 0,723–0,814), что говорит о методе как о тесте хорошего качества (Рисунок 4.6).

Диагностические показатели RTE при ФНО были следующими: чувствительность – 76,03% (95% CI: 69,33% to 84,26%), специфичность – 77,22% (95% CI: 70,41% to 82,91%), точность – 81,12% (95% CI: 75,33% to 92,63%), PPV – 78,14% (95% CI: 72,20% to 82,33%), NPV – 78,38% (95% CI: 72,59 % to 85,42%), LR + – 3,21 (95% CI: 2,34 to 4,65), LR– – 0,22 (95% CI: 0,18 to 0,31) [67].

Несмотря на хорошие показатели, RTE уступает по показателям эффективности EU-TIRADS (AUC = 0,783), TI-RADS (AUC = 0,874) и TLA\_RU (AUC = 0,888) (глава 3). Кроме того, суммарные показатели RTE при ФНО ЩЖ не являются гарантированными, универсальными критериями

диагностики. Среди ФНО ЩЖ выявляются образования с показателями эластичности, не соответствующими стандартным представлениям об особенностях ультразвукового паттерна РЩЖ. Также в ряде случаев, цветовой паттерн ФНО ЩЖ отличен при продольном и поперечном сканировании ввиду различной компрессии.

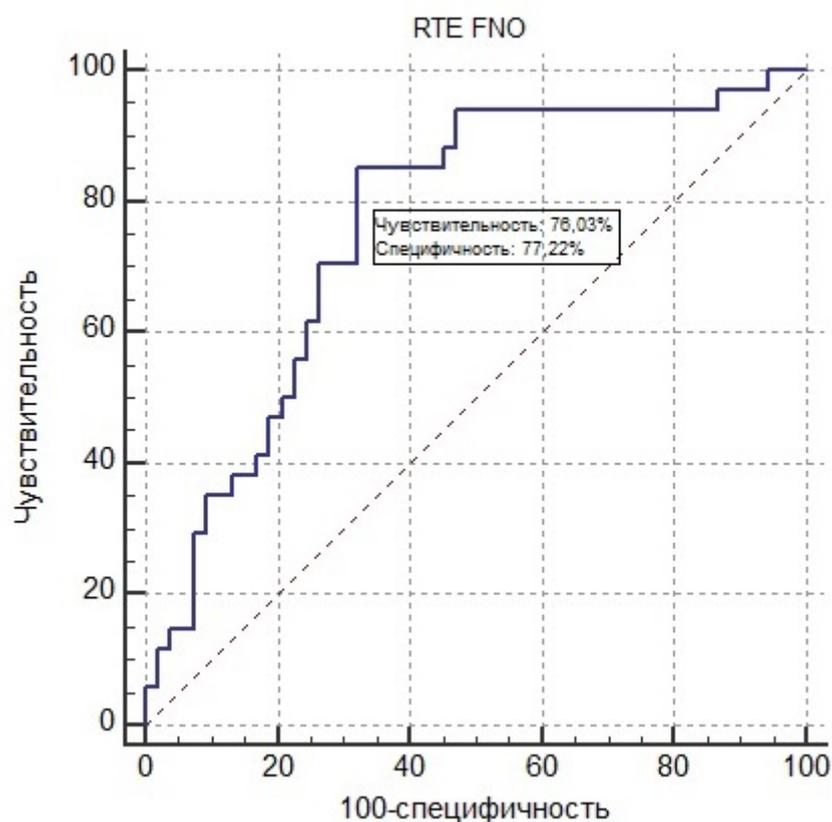


Рисунок 4.6 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности RTE при фолликулярных неоплазмах щитовидной железы

Выполнение RTE затруднено, а иногда невозможно при низкой, ретрогрудинной локализации ЩЖ, при размерах ФНО ЩЖ менее 1 см, при крупных кальцинатах. Также количественные показатели RTE в ФНО ЩЖ больших размерах могут отличаться при измерении в различных точках.

### Заключение

При исследовании установлено, что эластография является эффективным методом диагностики ФНО ЩЖ. Она обязательна при

подозрении на ФРЦЖ для уточнения размеров опухоли и выявления инвазии в окружающие ткани. Цветовой паттерн ФНО и количественные показатели позволяют с большой долей достоверности предполагать вероятный характер опухолевой природы образований ЩЖ. Исследование, проведенное у пациентов с ФАЩЖ и ФРЦЖ, дает основания рекомендовать включение эластографии в режиме реального времени в обязательный перечень методов диагностики у этих групп больных. Вместе с тем по своим возможностям эластография уступает стратификационным системам. При эластографии более выражен элемент субъективизма, о чем говорят параметры чувствительности (76,03%) и специфичности (77,22%). Данные показатели свидетельствуют о том, что велика вероятность как гипердиагностики, так и числа пропущенных случаев ФНО ЩЖ. Таким образом, при выборе диагностической тактики при ФНО ЩЖ необходимо использовать все возможности УЗИ, включая стратификационные системы и эластографию.

## **ГЛАВА 5. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И СЦИНТИГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ Фолликулярных неоплазм Щитовидной железы**

По данным международных исследований сегодня около 450 миллионов человек имеют узлы в ЩЖ. Данная статистика основывается на массовых исследованиях населения с помощью УЗИ [52, 53]. Для дифференциации узлов были предложены системы стратификации, объединяющим пунктом которых является выявление признаков злокачественного роста. Позитивным признаком существующих систем классификации узлов ЩЖ на основе УЗИ (EU-TIRADS, TLA\_RU, TI-RADS) является высокий показатель специфичности, что объяснимо с точки зрения формирования показаний к оперативному лечению и сокращения числа необязательных операций на ЩЖ [61]. Сегодня убедительно доказано, что сцинтиграфия ЩЖ, выявляя «горячие» (гиперфункционирующие) узлы, связанные с низким риском злокачественных новообразований, может быть одним из решающих методов при выборе лечебной тактики, даже у эутиреоидных пациентов [162]. Однако научные данные о том, может ли сцинтиграфия ЩЖ улучшить специфичность существующих систем классификации, в медицинской литературе не встречаются. Исследования, направленные на выявление гиперфункционирующих узлов среди тех очаговых образований ЩЖ, которые нуждаются в ТАПБ в соответствии с существующими системами классификации, также не опубликованы. Также вызывает интерес связь функционального состояния ФНО ЩЖ с сонографическими признаками.

Было выполнено нерандомизированное ретроспективное когортное прямое исследование, направленное на выявление корреляция параметров систем стратификации риска РЩЖ с функциональным статусом очаговых образований, оцениваемых с помощью сцинтиграфии [51]. Были изучены

истории болезней 67 пациентов, которые были оперированы по поводу очаговой патологии ЩЖ, в том числе у 15 человек диагностирован коллоидно-паренхиматозный зоб и у 52 человек подтверждены ФНО ЩЖ (37 ФАЩЖ и 15 ФРЩЖ) в ходе прижизненного исследования биопсийного материала. Большее число пациентов с ФАЩЖ было связано с тем, что одним из показаний для сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом является наличие очаговых образований ЩЖ у пациентов с гипертиреозом [160]. В изучаемой группе гипертиреоз был у 12 человек, у 11 из них были выявлены ФАЩЖ. В числе пациентов с ФНО ЩЖ были 46 (88,5%) женщин и 6 (11,5%) мужчин, средний возраст  $51,3 \pm 10,7$  года. В числе методов диагностики были УЗИ и сцинтиграфия ЩЖ. Узлы ЩЖ были ранжированы в соответствии с EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS. Была проведена оценка корреляции данных УЗИ (стратификационных систем) с функциональным статусом, оцененным с помощью сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом. Оценка гормонального статуса, проведенная до операции, показала, что медиана ТТГ составляла 1,72 мЕд/л (диапазон 0,04–6,16 мЕд/л), у 12 пациентов (17,9%) были клинические и лабораторные признаки гипертиреоза (уровень ТТГ ниже нормативных показателей (0,4–4,0 мЕд/л)).

При выполнении УЗИ у пациентов были выявлено 98 узлов ЩЖ, из них была проведена оценка 67 узлов, размер которых был более 10 мм, в том числе 55 узлов более 15 мм. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом выполнялась для дифференциальной диагностики причин тиреотоксикоза и оценки функционального состояния узловых образований ЩЖ [159]. Узлы имели следующие ультразвуковые признаки: ровные границы (60 узлов, 89,6%), четкие контуры (63 узла, 94%), наличие гипоэхогенного ободка Halo (54 узла, 80,6%), «высота» образования была больше «ширины» у 2 узлов (97,0%). В 40 (59,7%) случаях узлы были пониженной эхогенности, в 25 (37,3%) – изоэхогенными, в 2 (3,0%) – анэхогенными. Однородная эхоструктура была у 44 узлов (65,7%), солидное строение – у 63 узлов (94%), кистозно-солидное – 6 (9,0%). Жидкостный компонент установлен в 6 узлах

(9,0%). Кальцинаты выявлены в 22 узлах (32,8%) (преимущественно микрокальцинаты). Кровоток в узлах был в основном смешанным и периферическим: усиленный (42 узла, 62,7%), ослабленный (5 узлов, 7,5%), умеренный (20 узлов, 29,8%). Увеличение лимфоузлов шеи выявлено в 14 случаях (20,9%), специфические изменения в лимфоузлах отсутствовали. Также отсутствовали периферическое обызвествление и внетиреоидное распространение. Было проведено изучение корреляции различных сонографических признаков с функциональной активностью узлов. В отношении гипофункциональных узлов были установлены такие признаки: наличие жидкостного компонента ( $p < 0,001$ ), кальцинаты ( $p < 0,05$ ), кистозно-солидное строение ( $p < 0,05$ ), периферическое обызвествление ( $p < 0,001$ ). Но достоверная корреляция между наличием тех или иных ультразвуковых признаков с гиперфункциональностью узлов не установлена.

Согласно имеющимся признакам проведена градация узлов по системам EU-TIRADS, TLA\_RU, TI-RADS [92]. По системе EU-TIRADS 16 случаев (23,9%) были расценены как градация EU-TIRADS2, 2 (3,0%) – как EU-TIRADS3, 32 (47,8%) – как EU-TIRADS4, а 17 (25,4%) – как градация EU-TIRADS5. По системе TLA\_RU 13 узлов (19,4%) были отнесены к TLA\_RU1 (высокая вероятность доброкачественного процесса), а 54 (70,6%) – к TLA\_RU2 (высокий риск наличия опухоли). При использовании системы TI-RADS с целью оценки изображений морфологически подтвержденных ФАЩЖ в 17 случаях (25,4%) паттерн был расценен как TI-RADS2, в 4 (13,4%) – как TI-RADS3, в 29 (43,3%) – как TI-RADS4, в 17 (25,4%) – как TI-RADS5 (Клиническое наблюдение 5.1).

**Клиническое наблюдение 5.1:** Больная С., 56 лет, обратилась на прием к эндокринологу в апреле 2021 года с жалобами на наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи слева, сердцебиение, потливость, раздражительность, слабость, чувство жара.

*Anamnesis morbi.* В 2019 году был выявлен узел в левой доле щитовидной железы. При проведении УЗИ выявлен гипоэхогенный узел 15 мм диаметре с ровными четкими контурами, с умеренным кровотоком. Терапевтом рекомендована ТАПБ под

контролем УЗИ. Пациентка от ТАПБ отказалась, лечение не получала, в течение 2 лет обследование не проходила. 4 месяца назад узел стал отчетливо виден при осмотре шеи, появились жалобы на сердцебиение, потливость, раздражительность.

*Status praesens.* Состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Эмоционально лабильна. Астеник, пониженного питания. Кожные покровы влажные. Частота дыхания – 16 в минуту. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Пульс – 100 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушенные, ритмичные.

*Status localis.* Визуально и пальпаторно определяется увеличенная щитовидная железа за счет эластичного узла в левой доле до 3 см, смещаемая при глотании, подвижная при пальпации. Признаков дисфагии и дисфонии нет. Клинический диагноз: Узловой токсический зоб. Рекомендовано оперативное лечение. В плане дообследования рекомендовано выполнить сцинтиграфию ЩЖ, УЗИ ЩЖ, ТАПБ узла левой доли, сдать кровь на ТТГ, св.Т3 и св.Т4, кальцитонин. После получения данных лабораторного исследования (ТТГ – 0,08 мЕд/л (норма 0,4–4,0), свободный Т3 – 7,4 пмоль/л (норма 3,0–5,6), свободный Т4 – 21,7 пмоль/л (норма 9,0–19,0) рекомендован прием тирозола (30 мг),

Ультразвуковое исследование (27.04.2021 г.): Щитовидная железа расположена типично. Левая доля 56×28×26 мм, правая доля 47×14×12 мм, ткань однородная, обычной эхогенности. Объем железы – 22,8 см<sup>3</sup>. В среднем сегменте левой доли неоднородный гипоэхогенный узел 34×24×23 мм, с четкими неровными контурами, с хорошим смешанным кровотоком (Рисунок 5.1) TI-RADS4. Подключичные и надключичные лимфоузлы не визуализируются. Заключение: «Узел левой доли щитовидной железы. TI-RADS4». Пункционная биопсия узла левой доли ЩЖ (28.04.2021 г.): клетки фолликулярного эпителия, в значительном количестве резко пролиферирующие В-клетки (пласты и группы), войлочные структуры, лимфоциты. Bethesda3 (атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения).

Планарная сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-Пертехнетатом (04.05.2021 г.): введенная активность – 100 МБк, введенная активность – 3 мКи, эффективная доза облучения – 1,3 мЗв).

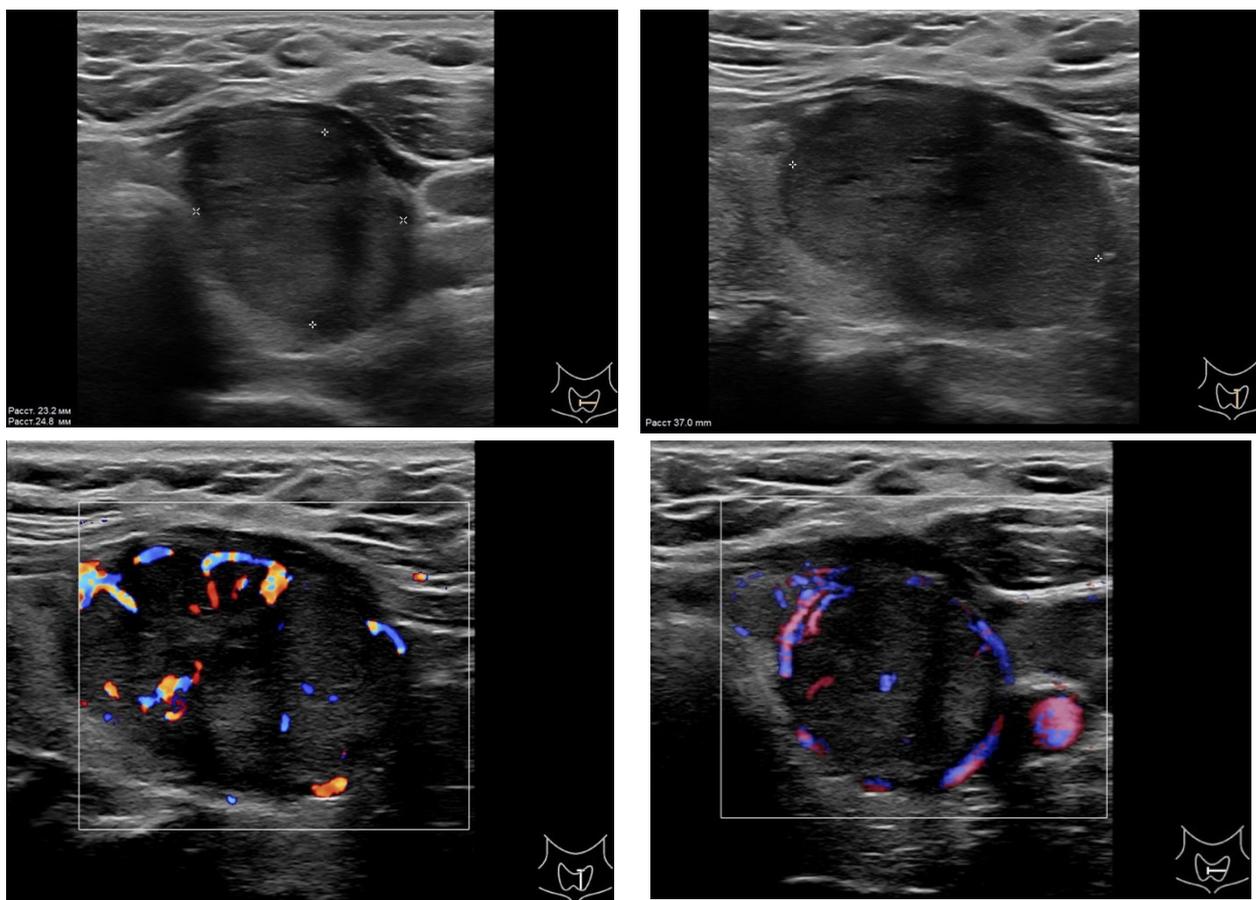


Рисунок 5.1 – Б-я С. УЗИ ЩЖ: В-режим и ЦДК (поперечное и продольное сканирование). В среднем сегменте левой доли ЩЖ однородное гипоэхогенное образование размерами 37×24×23 мм, с четкими, неровными контурами, с умеренным смешанным кровотоком. EU-TIRADS4, TLA\_RU2, TI-RADS4

*После внутривенного введения РФП через 20 минут получено изображение: ЩЖ расположена типично с нечеткими контурами. Распределение РФП: правая доля – 7%, левая – 93%. Индекс захвата технеция 2,8% (при норме – 0,8–1,7%). В проекции правой доли определяется доля низкоинтенсивного накопления РФП размерами 17×15 мм, в проекции левой доли определяется фокус интенсивного накопления РФП размерами 32×27 мм (рис 5.2). Заключение: Сцинтиграфические признаки узлового образования с высокой функциональной активностью в левой доле щитовидной железы на фоне супрессии окружающей тиреоидной ткани и правой доли (функциональная автономия).*

*На основании полученных данных после достижения эутиреоза была выполнена операция (25.05.2021 г.) – гемитиреоидэктомия слева. На операции размеры левой доли 30×30×50 мм, в среднем сегменте мягко-эластичный узел диаметром 25 мм. Правая доля 15×20×50 мм, мягкая, без узлов. Левая доля*

прошита, выведена в рану и удалена. Гемостаз. На разрезе узел в капсуле, гомогенный, на капсулу ЩЖ не выходит, ткань узла желтого цвета, выбухает (Рисунок 5.3). Патоморфологическое исследование операционного материала № 15638-34/221: микроскопическое исследование – картина соответствует фолликулярной аденоме щитовидной железы.

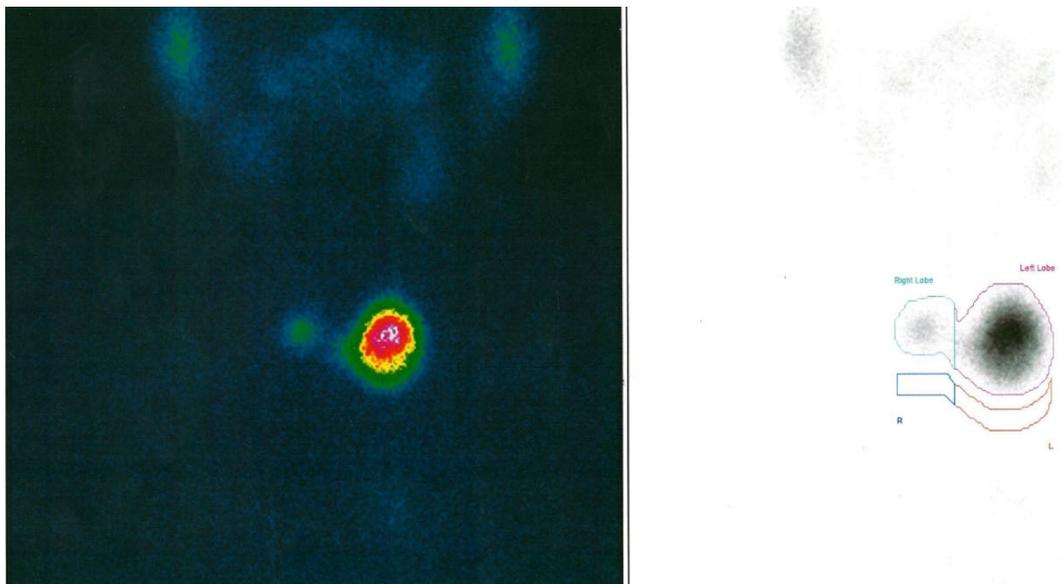


Рисунок 5.2 – Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом щитовидной железы у пациентки С. «Горячий» узел в левой доле

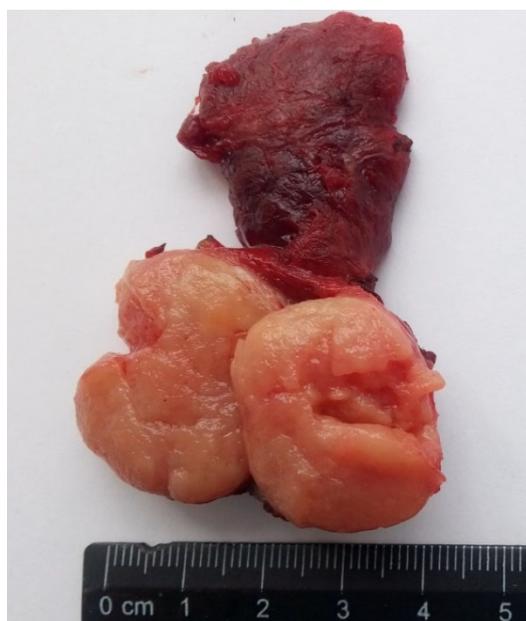


Рисунок 5.3 – Макропрепарат удаленной доли ЩЖ пациентки С.

При сцинтиграфии  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом 29 узлов ЩЖ (42,6%) были гиперфункциональными, а 38 (57,4%) – гипофункциональными или

неопределенными. При оценке распределения гиперфункциональных узлов ЩЖ (29 случаев) по градациям систем стратификации РЩЖ (Таблица 5.1) установлено, что чаще такие узлы относились к категориям EU-TIRADS4, TLA\_RU2 и TI-RADS4, то есть к категориям со средним риском злокачественности (6–17% по EU-TIRADS и TI-RADS), при которых выполнение ТАПБ является обязательным [181, 182].

Таблица 5.1 – Распределение гиперфункциональных и гипофункциональных узлов ЩЖ по системам стратификации

Системы стратификации		Узлы щитовидной железы		
		гипофункциональные	гиперфункциональные	всего
EU-TIRADS	2	10 (14,9%)	6 (9,0%)	16 (23,9%)
	3	2 (3,0%)	0 (0,0%)	2 (3,0%)
	4	10 (14,9%)	22 (32,8%)	32 (47,7%)
	5	16 (23,9%)	1 (1,5%)	17 (25,4%)
TLA_RU	1	9 (13,4%)	4 (6,0%)	13 (19,4%)
	2	29 (43,3%)	25 (37,3%)	54 (80,6%)
TI-RADS	2	13 (19,4%)	4 (6,0%)	17 (25,4%)
	3	2 (3,0%)	2 (3,0%)	4 (6,0%)
	4	8 (11,9%)	21 (31,3%)	29 (43,2%)
	5	15 (22,4%)	2 (3,0%)	17 (25,4%)
Всего		38 (56,7%)	29 (43,3%)	67 (100%)

Если учесть то, что из гиперфункциональных узлов ЩЖ по данным послеоперационного патоморфологического исследования 22 (75,9%) узла оказались опухолями (20 – ФАЩЖ и 2 – ФРЩЖ), можно предположить хорошие возможности сцинтиграфии при диагностике ФНО. Однако при проведении расчетов чувствительность сцинтиграфии в дифференциальной диагностике неопухолевых заболеваний ЩЖ и ФНО составила 53,33% (95%CI: 26,59% to 78,73%), специфичность – 42,31% (95%CI: 28,73% to 56,80%), точность – 44,78% (95%CI: 32,60% to 57,42%), положительная прогностическая ценность – 21,05% (95%CI: 13,60% to 31,13%), отрицательная прогностическая ценность – 75,86% (95%CI: 62,67% to

85,48%), положительное отношение правдоподобия – 0,92 (95%CI: 0,55 to 1,57), отрицательное отношение правдоподобия – 1,10 (95%CI: 0,59 to 2,07). Показатель AUC составил 0,532, что говорит о небольшой диагностической значимости сцинтиграфии в дифференциальной диагностике очаговой патологии ЩЖ (Рисунок 5.4), значительно уступающей по этому показателю УЗИ [92].

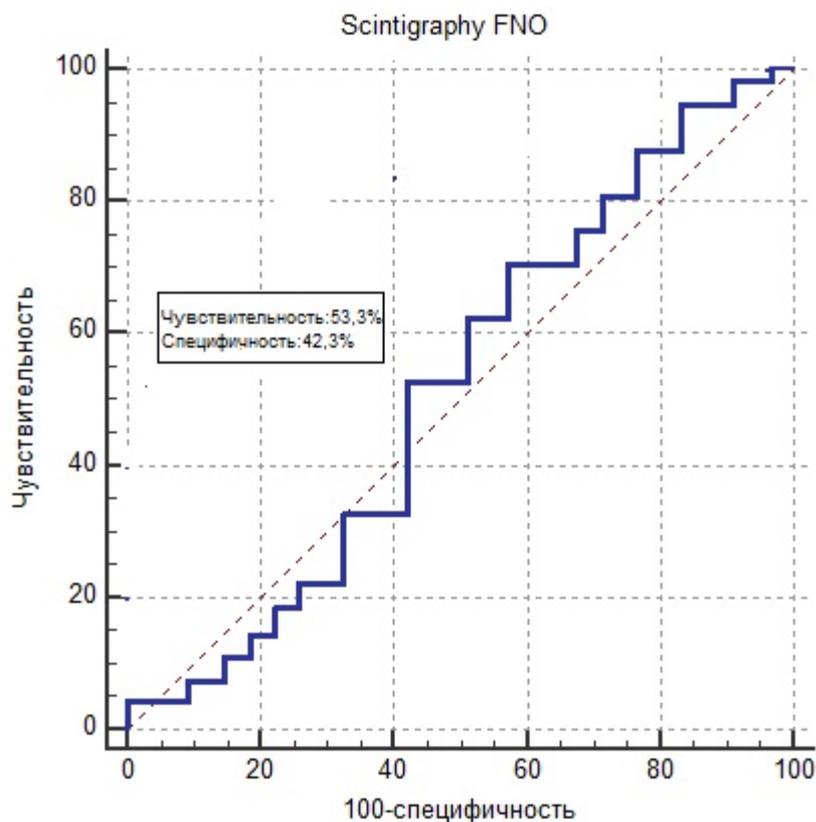


Рисунок 5.4 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности сцинтиграфии при дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и опухолей щитовидной железы

Нельзя исключить, что полученные характеристики метода связаны с ограниченностью размера выборки. Вместе с тем при исследовании было установлено, что значительное число гиперфункциональных узлов ЩЖ относились к градациям, не угрожаемым по наличию опухоли (Клиническое наблюдение 5.2).

*Клиническое наблюдение 5.2:* Больная Ц., 43 года, обратилась на амбулаторный прием в марте 2021 года с жалобами на беспричинную потерю

веса, слабость, раздражительность, недомогание и наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи справа.

*Anamnesis morbi.* В 2016 году был выявлен узел в левой доле щитовидной железы. При проведении УЗИ выявлен анэхогенный узел 25 мм в диаметре с ровными четкими контурами, без кровотока. ТАПБ не выполнялась. Пациентка лечение не получала, поскольку были выявлены нормальные показатели ТТГ, св.Т3 и св.Т4. В течение 2 лет обследование не проходила. Около 6 месяцев назад отметила рост узла, сердцебиение, потливость, раздражительность.

*Status praesens.* Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Эмоционально неустойчива, плаксива. Телосложение – астеническое, пониженного питания. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Пульс – 96 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушенные, ритмичные.

*Status localis.* Визуально и пальпаторно определяется увеличенная щитовидная железа за счет эластичного узла в правой доле до 4 см, смещаемая при глотании, подвижная при пальпации. На дисфагию и дисфонию жалоб нет.

Предварительный диагноз: Узловой зоб, гипертиреоз. Было рекомендовано сделать анализ крови (ТТГ, св.Т3, св.Т4, кальцитонин), УЗИ щитовидной железы и ТАПБ узла правой доли. После получения данных лабораторного исследования (13.03.2021): ТТГ – 0,047 мЕд/л (норма 0,4–4,0), свободный Т3 – 6,3 пмоль/л (норма 3,0-5,6), свободный Т4 – 19,62 пмоль/л (норма 9,0-19,0), кальцитонин менее 1,0 пг/мл (норма – менее 4,8) рекомендован прием тирозола (30 мг).

УЗИ щитовидной железы (16.03.2021 г.). Щитовидная железа расположена обычно. Размер правой доли 53×31×19 мм (объем 15,1 см<sup>3</sup>), размер левой доли 49×17×16 мм (объем 6,4 см<sup>3</sup>), перешеек – 3 мм. Практически всю правую долю выполняет преимущественно анэхогенное образование 43×26×30 мм, с густым неоднородным содержимым и множеством перегородок. При ЦДК кровотоков в них не регистрируется. Ткань вне узла диффузно неоднородная, обычной эхогенности. При ЦДК кровотоков в железе не изменен. Шейные лимфоузлы по структуре не изменены, не увеличены.

*Заключение: Кистозное образование правой доли щитовидной железы (Рисунок 5.5). ТАПБ (10.03.2021 г.) узла правой доли, цитологическое заключение: клетки фолликулярного эпителия без признаков атипии, макрофаги. Цитологическая картина соответствует узлу с кистозными изменениями. Bethesda2.*

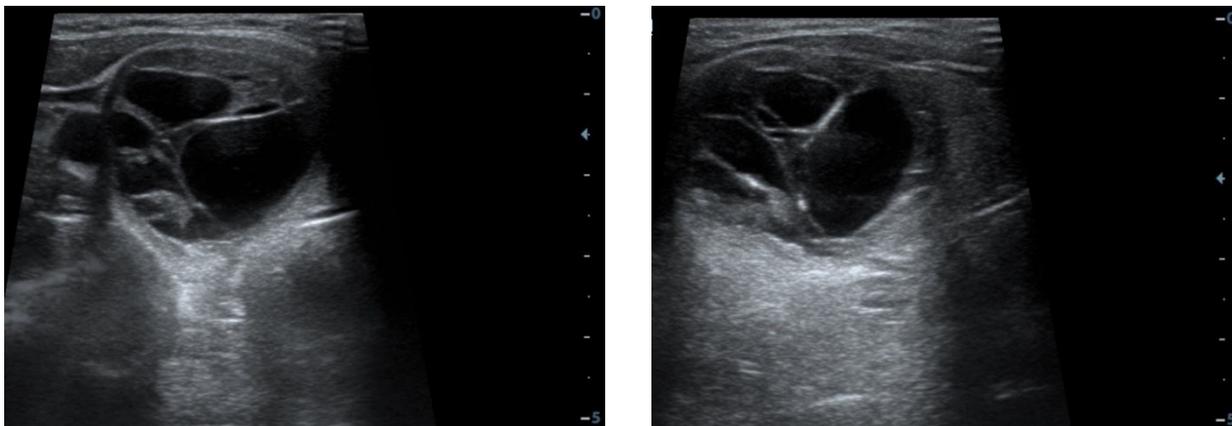


Рисунок 5.5 – УЗИ щитовидной железы у пациентки Ц.:  
В-режим (поперечный и продольный скан).

Узел правой доли щитовидной железы размерами 26×30×44 мм.  
EU-TIRADS2, TLA\_RU1, TI-RADS2

*Радионуклидное исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом выполнено 23.03.2021г. (комбинированная система ОФЭКТ-КТ GE Discovery NM/CT 670, вводимая активность 100 МБк, эффективная доза ОФЭКТ – 1,1 мЗв). После внутривенного введения РФП через 20 минут получено изображение: ЩЖ расположена типично с размытыми контурами, асимметрична: правая доля 46×43 мм, левая 44×43 мм. Распределение РФП в обеих долях диффузно неравномерное. В правой доле «горячий» узел размерами 33×36 мм с поглотительной функцией 0,41%. В левой доле определяется диффузное снижение фиксации РФП – эндогенная супрессия. Поглотительная функция правой доли – 0,6%, левой 0,2%, общая – 0,7% (при норме – 1–1,8%). Подчелюстные, околоушные слюнные железы без особенностей. Отмечается гиперфиксация РФП в проекции подъязычной железы. Заключение: сцинтиграфические признаки «горячего» автономного узла без признаков декомпенсации. Поглотительная функция умеренно снижена (Рисунок 5.6).*

*При контрольном лабораторном исследовании крови (02.05.2021): ТТГ – 3,99 мЕд/л (норма 0,4 – 4,0), свободный Т3 – 4,03 пмоль/л (норма 3,0–5,6),*

свободный Т4 – 9,62 пмоль/л (норма 9,0–19,0). В связи с достижением эутиреоза пациентка направлена на операцию с диагнозом «Узловой токсический зоб».

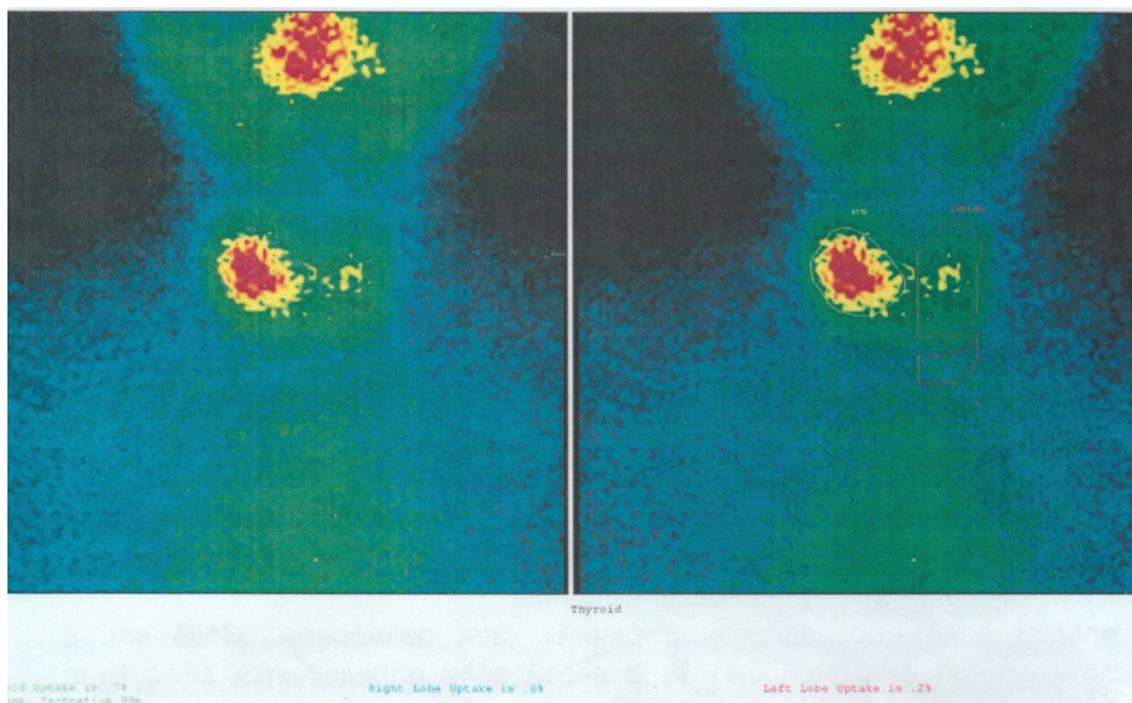


Рисунок 5.6 – Сцинтиграфия с 99м-Тс-Пертехнетатом щитовидной железы у пациентки Ц. «Горячий» узел в правой доле

Операция 19.05.2021 г. – Гемитиреоидэктомия. На операции размеры правой доли 40×40×60 мм, в среднем сегменте узел диаметром 40 мм. Левая доля 15×20×50 мм, мягкая, без узлов. Правая доля прошита, при этом выделилось значительное количество темно-коричневой кистозной жидкости. Доля выведена в рану и удалена. Гемостаз. Затем левая доля взята на держалки, выделена из окружающих тканей и удалена полностью. Гемостаз.

Патолого-анатомическое исследование операционного материала № 16359-64/21 (19.05–24.05.2021): макропрепарат – правая доля щитовидной железы с узлом 2,5×2,0 см, который на разрезе представляет собой толстостенную многокамерную кисту с незначительным пристеночными компонентом (Рисунок 5.7), микроскопическое исследование – узловой коллоидно-паренхиматозный зоб.

Послеоперационный период протекал гладко. На следующие сутки после операции дренаж удален. Пациентка выписана на 3-и сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога поликлиники с рекомендациями. Шов снят в амбулаторных условиях на 7-е сутки после операции.



Рисунок 5.7 – Макропрепарат удаленной доли ЩЖ пациентки Ц.

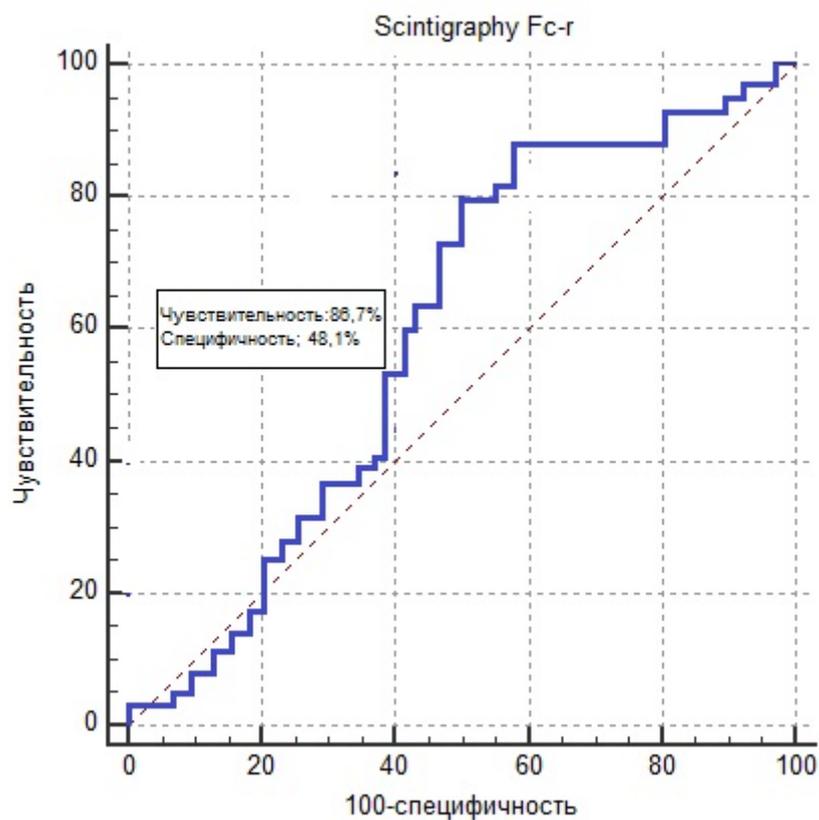


Рисунок 5.8 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности сцинтиграфии при дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и опухолей щитовидной железы

Вместе с тем при оценке данных сцинтиграфии ФНО ЩЖ было отмечено, что ее результаты отличны при ФАЩЖ и ФРЩЖ.

Чувствительность сцинтиграфии в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ составила 86,67% (95%CI: 59,54% to 98,34%), специфичность – 48,08% (95%CI: 34,01% to 62,37%), точность – 56,72% (95%CI: 44,04% to 68,78%), положительная прогностическая ценность – 32,50% (95%CI: 25,75% to 40,07%), отрицательная прогностическая ценность – 92,59% (95%CI: 76,94% to 97,91%), положительное отношение правдоподобия – 1,67 (95%CI: 1,20 to 2,32), отрицательное отношение правдоподобия – 0,28 (95%CI: 0,07 to 1,04). Показатель AUC (0,617) говорит о средних возможностях сцинтиграфии в дифференциальной диагностике ФНО (см. Рисунок 5.8).

### **Заключение**

На основании сравнительного анализа была изучена диагностическая эффективность сцинтиграфии в диагностике ФНО ЩЖ. Особенности сцинтиграфии является не только регистрация расположения очаговых образований ЩЖ, но и оценка функциональной активности как ЩЖ в целом, так и отдельных узлов. Наибольшее внимание специалисты обращают на использование сцинтиграфии при функционально активных узлах ЩЖ, значительную часть из которых составляют ФАЩЖ. В отличие от УЗИ сцинтиграфия не позволяет получить объемное представление о локализации ФНО. Также отсутствуют специфические (патогномоничные) признаки, позволяющие формировать представление о характере патологического процесса. Как показало исследование, способностью накапливать изотоп обладают не только ФАЩЖ и доброкачественные неопухолевые узлы, но и ФРЩЖ. В связи с этим использование сцинтиграфии на начальном этапе диагностики нецелесообразно. При формировании же лечебной тактики использование сцинтиграфии показано, особенно у пациентов с гипертиреозом. Однако необходимо отметить, что гиперфункциональные узлы могут быть и у пациентов с эутиреозом. На этапе обоснования лечения, особенно хирургического, сцинтиграфия может использоваться у пациентов с градациями EU-TIRADS2-4, TLA\_RU2 и TI-RADS2-4. Особенно это важно,

когда по данным ТАПБ цитологическое заключение относит узлы ЩЖ к категории «неопределенных» образований, к которым относятся две категории: Bethesda3 (атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения) и Bethesda4 (фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию). Таким образом, можно говорить, что сцинтиграфия относится к методам второй линии при диагностике ФНО, когда УЗИ и морфологическое исследование затрудняются с конкретной оценкой очаговых образований ЩЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения опухолевой патологии ЩЖ в последние годы приобрели особое звучание. С появлением новых, высокоэффективных методов диагностики появились объективные надежды на разработку программ раннего выявления данной патологии. Вместе с тем лавинообразный рост числа выявляемых микрокарцином создает проблемы организационного и финансового плана. Среди опухолевой патологии ЩЖ особое место занимают фолликулярные неоплазии, занимающие промежуточное положение, поскольку к ним относятся как злокачественные, так и доброкачественные фолликулярные опухоли ЩЖ. Тонкая грань между ФРЩЖ и ФАЩЖ заставляет хирургов использовать радикальную тактику, которая не всеми приветствуется. Разработка высокотехнологичных методов дифференциальной диагностики ФНО ЩЖ ведется морфологами, генетиками и биохимиками. И уже есть определенные успехи. Однако эти технологии на сегодняшний день являются дорогостоящими и применяются в единичных клиниках мира. В то же время современные методы лучевой диагностики, будучи широко распространенными (присутствуют практически во всех лечебных учреждениях), обладают значительными диагностическими возможностями при выявлении опухолевой патологии ЩЖ, в том числе и ФНО ЩЖ. Наиболее перспективным из них является УЗИ, а также связанная с ним соноэластография. Оценка ультразвуковых признаков, их ранжирование, комплексирование признаков в образы привели к созданию систем стратификации риска РЩЖ, которые улучшили эффективность УЗИ. Однако в стратификационных системах ФНО ЩЖ также заняли промежуточное положение, образы неоплазий могли принадлежать как ФАЩЖ, так и ФРЩЖ. Наряду с УЗИ скинтиграфия также позволяет за счет определения йодпоглотительной функции очагового образования ЩЖ предположить его принадлежность к опухолям с различной степенью злокачественности. Оценка комплексного применения вышеперечисленных методов лучевой диагностики ранее не выполнялась.

Все вышесказанное определило **цель предпринятого исследования** – определение возможностей комплекса методик лучевой диагностики (ультразвукового исследования, эластографии и сцинтиграфии) при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

Для достижения цели планировалось решить следующие **задачи**:

1. Определить диагностическую ценность ультразвуковых признаков при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

2. Провести сравнительную оценку эффективности стратификационных систем ультразвуковых изображений при диагностике фолликулярных опухолей (фолликулярных неоплазм) щитовидной железы.

3. Определить эффективность применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

4. Оценить возможности комплексного использования методов лучевой диагностики (УЗИ и сцинтиграфии) в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

Для решения поставленных задач был выполнен ряд исследований: проанализированы и отобраны истории болезни 2076 больных с патологией ЩЖ, оперированных в Автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

Критериями включения были зафиксированный в истории болезни факт наличия ФНО ЩЖ (ФАЩЖ или ФРЩЖ) и протоколы лучевых методов диагностики: УЗИ (включая режим «серой шкалы» и ЭД), эластографии и сцинтиграфии. Также были определены критерии исключения, касающиеся в основном нарушений описания протоколов УЗИ, эластографии, сцинтиграфии и морфологических исследований. В результате селекции для

исследования были отобраны 222 клинических случая, в которых по данным патоморфологического исследования были установлены ФАЩЖ (86 человек) и ФРЩЖ (126 человек).

Работа проводилась в несколько этапов, тесно связанных между собой, в зависимости от перечня примененных методов лучевой диагностики часть пациентов попадала во все этапы исследования, а часть – в один или два. Информация из историй болезней заносилась в базу данных для дальнейшей статистической обработки и анализа.

Первый этап исследования решал задачу оценки диагностической значимости ультразвуковых признаков, отражаемых в протоколах УЗИ, и их трактовки при ФНО ЩЖ. Для этого было выполнено ретроспективное когортное исследование данных историй 222 пациентов с ФНО ЩЖ, которым ранее в клинике были выполнены операции. Группой сравнения были 223 пациента с узловым зобом. В протоколах УЗИ оценивали 15 признаков: ровность границ, четкость контуров, эхогенность, форма (ориентация), эхоструктура, строение, макрокальцинаты, микрокальцинаты, признак «высота > ширины», наличие ободка Halo, особенности васкуляризации, региональная лимфаденопатия, периферическое обызвествление, жидкостный компонент, признаки внетиреоидного распространения. Сравнительная оценка диагностического веса признаков проводилась с использованием дискриминантного анализа (Two-Group Discriminant Analysis) и метода деревьев классификации.

После проведения анализа на основе оценки признаков была выполнена оценка прогностических возможностей стратификационных систем (EU-TIRADS, TLA\_RU и российской версии TI-RADS) при первичной диагностике ФНО ЩЖ.

Задачей второго этапа исследования было изучение возможностей соноэластографии в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ. Исследование было ретроспективным когортным, в ходе его изучали данные

69 пациентов, у которых помимо стандартного В-режима, ЦДК и ЭДК была выполнена СЭГ в режиме реального времени (RTE). Для оценки эластичности ФНО ЩЖ использовали шкалу эластичности T. Rago [174]. Помимо качественных характеристик проводили количественную оценку жесткости тканей на различных участках ФНО ЩЖ в виде модуля Юнга, выраженного в кПа. Для оценки эффективности RTE в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ был проведен ROC-анализ.

Задачей третьего этапа исследования было изучение возможностей сцинтиграфии в диагностике ФНО ЩЖ с целью определения места сцинтиграфии в диагностическом алгоритме. Был проведен анализ ретроспективного материала – предоперационных протоколов сцинтиграфии у 67 пациентов. Для оценки эффективности сцинтиграфии в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ был проведен ROC-анализ.

При выполнении первого этапа исследования было установлено, что ни один из признаков УЗИ не является определяющим в плане диагностики в ФНО ЩЖ. При анализе установлено, что пониженная эхогенность определялась в 65,8% случаев, ровные границы – в 57,7%, четкие контуры – в 57,2%, гипоэхогенный ободок – в 50,0%, неоднородная эхоструктура – в 77,9%, солидное строение – в 84,2%, микрокальцинаты – в 32,0%, макрокальцинаты – в 29,7%, умеренный периферический и смешанный кровоток – соответственно в 39,2% и 48,2% случаев. При сравнении оцениваемых параметров ФАЩЖ и ФРЩЖ установлено, что не имеется «критериальных» признаков, позволяющих с высокой долей вероятности говорить о злокачественном процессе. ФНО ЩЖ по своему паттерну занимают промежуточное положение между доброкачественными образованиями и РЩЖ. Таким образом, оценка ультразвуковой картины ФНО ЩЖ подобна оценке цитологической картины ФНО ЩЖ (вероятны широкая трактовка имеющихся данных и неконкретность результата).

Сравнительная оценка диагностического веса ультразвуковых признаков с использованием дискриминантного анализа (Two-Group

Discriminant Analysis) и метода деревьев классификации установила, что ультразвуковые признаки, используемые в диагностической модели ФНО ЩЖ, обладают различной весомостью (weight of evidence) в зависимости от морфологического строения опухоли ЩЖ. Вместе с тем было установлено, что дисперсия внутри изучаемых нозологий (ФНО ЩЖ), связанная с природным разнообразием морфологии неоплазм, является существенным препятствием для дифференциальной диагностики с помощью УЗИ.

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что при дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ следует опираться на следующие признаки: «границы» (8,68291 рангов), «контуры» (8,629209), «наличие ободка Halo» (8,128685), «высота > ширины» (7,574456), «микрокальцинаты» (7,63031), «форма» (6,188885); «макрокальцинаты» (5,303838). Менее значима оценка «эхоструктуры» (3,896785;  $p=0,0035$ ) и «особенностей кровотока» (3,658318;  $p = 0,0091$ ). Незначимый диагностический вес у признаков «эхогенность» (0,202358), «жидкостный компонент» (0,820602), «строение» (0,823332), «регионарная лимфаденопатия» (0,958085); «периферическое обызвествление» (1,293200), «внетиреоидное распространение» (2,124543). В ходе исследования было установлено, что имеются ультразвуковые паттерны со специфическим набором признаков, характерными только для ФРЩЖ, в частности изображения по типу «тутовой ягоды» и «узел в узле».

Оценка диагностических возможностей систем EU-TIRADS, TLA\_RU и российской версии TI-RADS показала, что, несмотря на похожую методологию оценки ультразвуковых изображений, системы отличаются по выбору ключевых признаков и принципу систематизации.

При использовании системы EU-TIRADS в общей группе ФНО ЩЖ чувствительность составила 86,94% (95% CI: 81,78% to 91,07%), специфичность – 73,54% (95% CI: 67,24% to 79,21%), точность – 80,22% (95% CI: 76,22% to 83,83%), PPV – 76,59% (95% CI: 72,32% to 80,37%), NPV – 84,97% (95% CI: 79,97% to 88,90%), LR + – 3,29 (95% CI: 2,62 to 4,11), LR– – 0,18 (95% CI: 0,13 to 0,25). Оценка EU-TIRADS при диагностике ФНО ЩЖ

на основании ROC-анализа установила, что систему можно считать тестом хорошего качества ( $AUC = 0,783$ ).

При применении системы TLA\_RU в диагностике ЩЖ чувствительность составила 92,34% (95% CI: 88,02% to 95,48%), специфичность – 78,48% (95% CI: 72,49% to 83,68%), точность – 85,39% (95% CI: 81,76% to 88,54%), PPV – 81,03% (95% CI: 76,82% to 84,62%), NPV – 91,15% (95% CI: 86,64% to 94,23%), LR+ – 4,29 (95% CI: 3,33 to 5,53), LR– – 0,10 (95% CI: 0,06 to 0,15). Данные показатели указывают на то, что TLA\_RU является тестом высокого качества ( $AUC = 0,888$ ), превосходящим по своим свойствам EU-TIRADS.

При использовании российской TI-RADS чувствительность оказалась 89,55% (95% CI: 84,73% to 93,26%), специфичность – 77,58% (95% CI: 71,53% to 82,88%), точность – 83,52% (95% CI: 79,73% to 86,86%), PPV – 79,76% (95% CI: 75,45% to 83,47%), NPV – 88,27% (95% CI: 83,54% to 91,77%), LR+ – 3,99 (95% CI: 3,12 to 5,12), LR– – 0,13 (95% CI: 0,09 to 0,20). Оценка с помощью ROC-анализа установила, что TI-RADS является тестом высокого качества ( $AUC = 0,874$ ), превышающим параметры EU-TIRADS.

При дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ, в частности выявлении ФАЩЖ, наибольшими диагностическими возможностями обладает система TI-RADS (чувствительность – 81,40%, специфичность – 69,12%), другие системы показали худшее соотношение показателей эффективности. При выявлении ФРЩЖ эффективность систем по данным ROC-анализа была следующей: EU-TIRADS ( $AUC = 0,842$ ), TLA\_RU ( $AUC = 0,874$ ), TI-RADS ( $AUC = 0,840$ ). Таким образом, ультразвуковая картина ФРЩЖ всеми системами стратификации риска оценивается как подозрение на РЩЖ, в связи с чем во всех случаях ФРЩЖ была рекомендована ТАПБ. Система TLA\_RU обладает наибольшей чувствительностью, но более низкой специфичностью, что приводит к большому числу ложноположительных результатов. EU-TIRADS и TI-RADS имеют более высокую специфичность, говорящую о высоких дифференциально диагностических возможностях систем уже на этапе УЗИ.

Система TLA\_RU не ставит своей задачей постановку предварительного диагноза, ее задача – определение показаний к ТАПБ. Система TLA\_RU наиболее эффективна на этапе первичного амбулаторного звена. Система TI-RADS ориентирована на специалистов с большим опытом и может эффективно применяться для экспертной оценки в специализированных лечебных учреждениях.

На втором этапе исследования при использовании RTE в 66,7% случаев были отмечены отсутствие единообразия цветовой гаммы и распределения участков различной жесткости. Цветовой паттерн ФНО ЩЖ характеризовался пестротой цветовой гаммы, различной интенсивностью, мозаичностью и неоднородностью окрашивания. В 85,5% случаев ФНО ЩЖ цветовая гамма указывала на высокую и среднюю эластичность ткани. Двухцветное окрашивание было в 47,8% случаев, трехцветное – в 31,9%, четырехцветное и пятицветное – в 20,3%. Преобладали цвета, указывающие на высокую эластичности тканей. По шкале эластичности T. Rago [174] паттерны ФНО ЩЖ соответствовали 1–3-му шаблонам. Среднее значение модуля Юнга составило  $34,7 \pm 4,1$  кПа. Обращал на себя внимание большой интервал между минимальными (4,4 кПа) и максимальными (92,8 кПа) значениями модуля Юнга, что усложняло оценку изображений и повышало вероятность диагностической ошибки.

Изображения ФАЩЖ в 41,8% случаев соответствовали 1-му шаблону по T. Rago, а в 54,5% – 2-му шаблону, что указывало на низкую вероятность злокачественного процесса. Но 2 случая были отнесены к 3-му шаблону (гетерогенная жесткая структура). Модуль Юнга в случае ФАЩЖ составил  $27,5 \pm 7,1$  кПа, однако в 3 случаях ФАЩЖ установлены показатели модуля Юнга более 45 кПа. Показатели эффективности RTE при ФАЩЖ были следующими: чувствительность – 96,36% (95%CI: 87,47% to 99,56%), специфичность – 57,14% (95%CI: 28,86% to 82,34%), точность – 88,41% (95%CI: 78,43% to 94,86%), PPV – 89,83% (95% CI: 82,80% to 94,19%), NPV –

80,00% (95% CI: 48,80% to 94,38%), LR+ – 2,25 (95%CI: 1,23 to 4,13), LR– – 0,06 (95% CI: 0,02 to 0,27). Таким образом, эластография в режиме реального времени при ФАЩЖ обладал большей точностью, чем каждая из систем стратификации, основанных на оценке изображений в режиме «серой шкалы».

Для изображений ФРЦЖ были характерна бóльшая жесткость в сравнении с таковой при ФАЩЖ: в 6 случаях изображения были отнесены к 2-му шаблону по шкале T. Rago, а в 8 – к 3-му шаблону, что говорило о более высокой, но неопределенной вероятности злокачественного процесса. Цветовая гамма ФРЦЖ отличалась мозаичностью, присутствием жестких и эластичных участков, был характерен более пестрый цветовой паттерн в сравнении с таковым при ФАЩЖ. Модуль Юнга составил  $62,1 \pm 12,1$  кПа. В 42,9% случаев были определены показатели модуля Юнга менее 30 кПа, то есть среди ФРЦЖ были опухоли с высокой эластичностью ткани на большинстве участков, что существенно затрудняло дифференциальную диагностику. Параметры эффективности RTE при ФРЦЖ были следующими: чувствительность – 57,14% (95% CI: 28,86% to 82,34%), специфичность – 96,36% (95% CI: 87,47% to 99,56%), точность – 88,41% (95% CI: 78,43% to 94,86%), PPV – 80,00% (95% CI: 48,80% to 94,38%), NPV – 89,83% (95% CI: 82,80% to 94,19%), LR+ – 15,71 (95% CI: 3,75 to 65,94), LR– 0,44 (95% CI: 0,24 to 0,82). При проведении ROC-анализа установлено, что RTE является тестом хорошего качества AUC (0,773). При ФРЦЖ диагностические показатели RTE оказались незначительно хуже, чем у EU-TIRADS, TLA\_RU и TI-RADS. Поэтому изолированное применение RTE с целью выявления ФРЦЖ может привести не только недиагностированным случаям, но и к ошибочным заключениям. Таким образом, RTE может служить только в качестве важного дополнения к системам стратификации.

На третьем этапе исследования было выполнено ретроспективное когортное изучение истории болезней 67 пациентов, в том числе 52 человек с

ФНО ЩЖ (37 ФАЩЖ и 15 ФРЩЖ). Была проведена сравнительная оценка данных УЗИ с данными сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Пертехнетатом. При изучение возможной корреляции различных сонографических признаков с функциональной активностью ФНО ЩЖ установлено, что для гипофункциональных узлов характерны наличие жидкостного компонента ( $p < 0,001$ ), кальцинаты ( $p < 0,05$ ), кистозно-солидное строение ( $p < 0,05$ ), периферическое обызвествление ( $p < 0,001$ ). Достоверная корреляция между конкретными ультразвуковыми признаками с гиперфункциональностью ФНО ЩЖ не установлена. При сцинтиграфии  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом 42,6% узлов ЩЖ были гиперфункциональными, а 57,4% – гипофункциональными или неопределенными. При оценке гиперфункциональных узлов установлено, что они чаще относились к категориям EU-TIRADS4, TLA\_RU2 и TI-RADS4, то есть к категориям со средним риском злокачественности, при которых ТАПБ является обязательной.

Результаты сцинтиграфии отличны при ФАЩЖ и ФРЩЖ. При оценке диагностической эффективности сцинтиграфии при ФНО ЩЖ показатели оказались следующими: чувствительность – 86,67% (95%CI: 59,54% to 98,34%), специфичность – 48,08% (95%CI: 34,01% to 62,37%), точность – 56,72% (95%CI: 44,04% to 68,78%), положительная прогностическая ценность – 32,50% (95%CI: 25,75% to 40,07%), отрицательная прогностическая ценность – 92,59% (95%CI: 76,94% to 97,91%), положительное отношение правдоподобия – 1,67 (95%CI: 1,20 to 2,32), отрицательное отношение правдоподобия – 0,28 (95%CI: 0,07 to 1,04). Показатель AUC (0,617) говорит о средних возможностях сцинтиграфии в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ, значительно уступающих УЗИ. Также было отмечено, что значительное число гиперфункциональных узлов ЩЖ относились к градациям, не угрожаемым по наличию опухоли.

Таким образом, использование сцинтиграфии на начальном этапе диагностики ФНО ЩЖ нецелесообразно. Применение сцинтиграфии

показано у пациентов с гипертиреозом. На этапе подготовки к операции сцинтиграфия может использоваться у пациентов с градациями EU-TIRADS2-4, TLA\_RU2 и TI-RADS2-4.

На основании выполненного исследования порядок применения стратификационных систем, эластографии и сцинтиграфии при ФНО ЩЖ можно представить следующим образом. Во-первых, конечной целью последовательного применения рассматриваемых технологий является определение показаний к ТАПБ. Во-вторых, комплексное использование методов лучевой диагностики позволяет индивидуализировать подходы к диагностике ФАЩЖ и ФРЩЖ. Методом первой линии является мультипараметрическое УЗИ, включающее в себя В-режим, ЦДК и ЭД, позволяющее в полной мере оценить набор признаков, характеризующих ФНО ЩЖ, и использовать стратификационные системы. При показателях, характерных для EU-TIRADS4-5, TLA\_RU2 и TI-RADS4-5, ставятся показания к ТАПБ и вероятность хирургического лечения высокая. При наборе признаков, характерных для EU-TIRADS3, TI-RADS3 и TLA\_RU1 с 2-3 признаками, характерными для TLA\_RU2, должна выполняться эластография. При параметрах модуля Юнга более 45 кПа и наличии гетерогенной жесткой структуры (3 score по T.Rago) также ставятся показания для ТАПБ. При низких показателях модуля Юнга и 1- и 2-м шаблонах по T.Rago возможно динамическое наблюдение за динамикой процессов в ЩЖ. При клинических и лабораторных признаках гипертиреоза выполняется сцинтиграфия для определения зон функциональной активности. В случаях повышенного накопления радиофармпрепарата в наблюдаемом узле (ФНО?) ЩЖ выполняется ТАПБ, поскольку при диагнозе «многоузловой зоб» («функциональная автономия») согласно рекомендациям [29] вариантами лечения являются радиойодтерапия или операция. Для выбора метода лечения цитологическое заключение является обязательным [100]. Таким образом, последовательное применение методов лучевой диагностики позволяет аргументировать необходимость применения инвазивных методов диагностики (Рисунок Закл. 1).

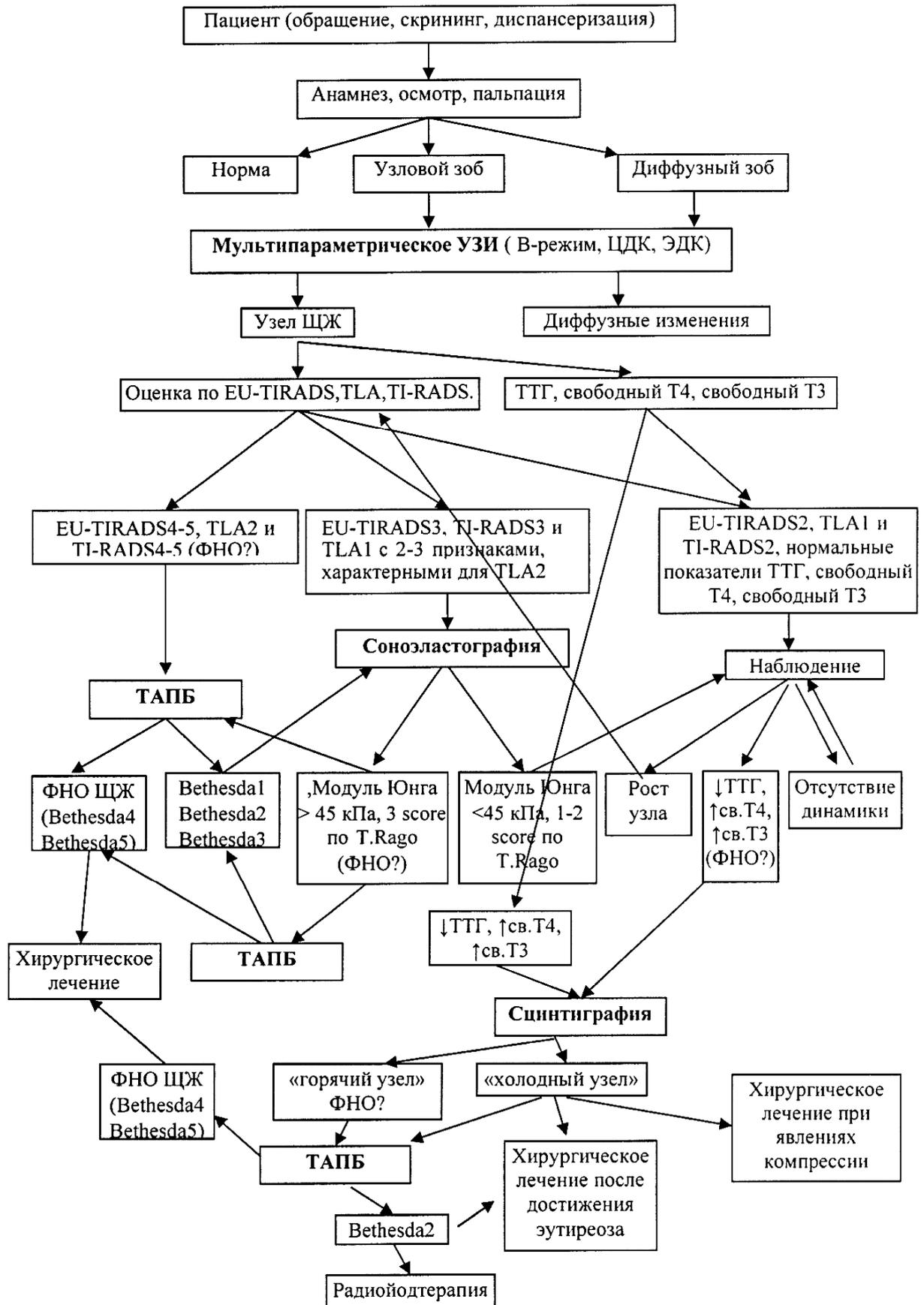


Рисунок Закл. 1 – Порядок применения методов лучевой диагностики при фолликулярных неоплазиях щитовидной железы

Данная последовательность применения методов лучевой диагностики позволяет выявлять ФНО ЩЖ при этапном включении различных диагностических методов [63]. Анализ публикаций в российской и зарубежной медицинской литературе указывает на то, что решение проблемы диагностики ФНО ЩЖ является комплексным и зависит от последовательного получения информации, позволяющей установить правильный диагноз.

## ВЫВОДЫ

1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование является эффективным методом диагностики фолликулярных опухолей (неоплазий) щитовидной железы. К числу основных диагностических критериев относятся: «границы» (8,68291 ранга ANOVA), «контуры» (8,629209), «наличие ободка Halo» (8,128685), «высота > ширины» (7,574456), «микрокальцинаты» (7,63031), «форма» (6,188885); «макрокальцинаты» (5,303838).

2. Показатели эффективности стратификационных систем ультразвуковых изображений при фолликулярных неоплазиях щитовидной железы имеют различную эффективность: EU-TIRADS (AUC = 0,842), TLA\_RU (AUC = 0,874), российская версия TI-RADS (AUC = 0,840).

3. При фолликулярной аденоме наиболее оптимальные параметры у российской версии TI-RADS (чувствительность – 81,40%, специфичность – 69,12%), при фолликулярном раке щитовидной железы лучшие показатели у системы TLA\_RU (чувствительность – 98,53%, специфичность 75,58%).

4. Соноэластография является эффективным дополнительным методом диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы (AUC = 0,773), особенно на этапе дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

5. В рамках комплексного применения методов лучевой диагностики при очаговой патологии щитовидной железы сцинтиграфия является обязательным методом при дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы в качестве метода второй линии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении УЗИ щитовидной железы обязательными являются определение и оценка всех признаков, характерных для опухолей щитовидной железы, в том числе фолликулярных неоплазий, со стратификацией риска рака щитовидной железы согласно современным системам.

2. Подозрение на наличие фолликулярной неоплазии (опухоли) щитовидной железы на основании данных оценки стратификационных систем (EU-TIRADS3-5, TLA\_RU2, TI-RADS3-5) является обязательным показанием для направления на ТАПБ.

3. При описании протоколов EU-TIRADS4-5, TLA\_RU2, TI-RADS4-5 и цитологических заключений Bethesda1-2-3 необходимо повторное выполнение ТАПБ для исключения фолликулярных неоплазий щитовидной железы.

4. При получении сомнительных и неоднозначных заключений и их сочетаний таких, как EU-TIRADS3-5 и Bethesda3-4, TLA\_RU2 и Bethesda3-4, TI-RADS3-5 и Bethesda3-4, необходимо выполнение соноэластографии для определения эластичности ткани узла ЩЖ для дифференцировки ФАЩЖ и ФРЩЖ (критериальное значение модуля Юнга – 45 кПа).

5. Значение модуля Юнга более 45 кПа и наличие гетерогенной жесткой структуры (3 score по T.Rago) являются показаниями для ТАПБ даже при наличии заключений EU-TIRADS2, TLA\_RU1, TI-RADS2.

6. При наличии клинических и лабораторных признаков гипертиреоза и наличии очаговых образований щитовидной железы необходимо выполнение сцинтиграфии для дифференциальной диагностики и выявления фолликулярных неоплазий щитовидной железы.

7. При локальной гиперфиксации радиофармпрепарата («горячий» узел) необходимо выполнение ТАПБ для исключения фолликулярной неоплазии. Выбор места забора материала при ТАПБ должен осуществляться на основании данных УЗИ и соноэластографии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЭГ – компрессионная эластография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЩЖ – рак щитовидной железы

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЭА – раковый эмбриональный антиген

СЭГ – соноэластография

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – фолликулярная аденома

ФАЩЖ – фолликулярная аденома щитовидной железы

ФНО – фолликулярная неоплазма

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЩЖ – щитовидная железа

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭД – энергетический доплер

ЭСВ – эластография сдвиговой волны

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

ACR – American College of Radiology (Американская коллегия радиологов)

ATA – American Thyroid Association (Американская тиреоидологическая ассоциация)

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

БТА – British Thyroid Association (Британская тиреоидологическая ассоциация)

EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System

ROC – Receiver Operating Characteristic

RTE – Real-Time Elastography (эластография в режиме реального времени)

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS – Thyroid Image Reporting and Data System

ACR-TI-RADS – ACR Thyroid Image Reporting and Data System

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

TLA\_RU – Russian Thyroid Lineal Analysis (оригинальная версия)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абросимов, А.Ю. Инкапсулированные фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в новой международной гистологической классификации / А.Ю. Абросимов // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 9–15. DOI: 10.14341/ket9481.
2. Абросимов, А.Ю. Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории / А.Ю. Абросимов, А.А. Ильин, П.О. Румянцев, Н.В. Северская, Н.Ю. Двинских, О.Р. Терентьев // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 2. – С. 7–12.
3. Александров, Ю.К. Эффективность стартификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы / Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, Л.Б. Шубин, А.Д. Дякив // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 216–226. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl10087>.
4. Аметов, А.С. Психологические аспекты использования систем TIRADS и TBSRTC в практике врачей-эндокринологов / А.С. Аметов, Е.А. Яновская, С.В. Швецова, Ю.К. Александров // Медицинская психология в России. – 2018. – № 2(49). – С. 5. DOI: 10.24411/2219-8245-2018-12120.
5. Аристархов, В.Г. К вопросу о тактике хирургического лечения аденом щитовидной железы / В.Г. Аристархов, А.Г. Косарева, Д.А. Пузин // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии: межрегион. тематический сб. науч. тр. – Рязань: Рязанский гос. мед. ун-т им. академика И.П. Павлова, 2013. – С. 29–31.
6. Аристархов, В.Г. Ранние результаты хирургического лечения одиночных аденом щитовидной железы / В.Г. Аристархов, Д.А. Пузин, А.Г. Андреева // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – Рязань: РГМУ им. ак. И.П. Павлова, 2015. – С. 104–106.

7. Барсуков, А.Н. Этаноловая деструкция аденом и функциональных автономий щитовидной железы / А.Н. Барсуков // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. 12, № 2. – С. 69–71.

8. Бельцевич, Д.Г. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых» / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко, П.О. Румянцев, В.В. Фадеев // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10(1). – С. 5–12.

9. Бельцевич, Д.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко, А.М. Мудунов, П.О. Румянцев, И.В. Слепцов // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 7–14. DOI 10.14341/serg201537-14.

10. Беляков, И.Е. Комплексная оценка при узловой патологии щитовидной железы / И.Е. Беляков, Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, М.Е. Яновская // Здоровье и образование. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 13–17.

11. Бликян, К.М. Выбор метода оперативного лечения у пациентов с одиночной фолликулярной опухолью щитовидной железы / К.М. Бликян, С.В. Лукьянов, С.А. Алубаев, Н.Г. Сапронова, П.В. Коноваленко, Н.С. Лукьянов // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 31–35. DOI 10.37279/2070-8092-2020-23-2-31-35.

12. Боберь, Е.Е. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) / Е.Е. Боберь, И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов, С.А. Величко, Н.Ю. Быстрова, М.Р. Мухамедов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 59–65.

13. Бородина, Н.Б. Клинико-диагностические особенности рака щитовидной железы в аспекте комплексной ультрасонографии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Бородина Наталья Борисовна. – М., 2019. – 139 с.

14. Бородина, Н.Б. Клинико-диагностические особенности рака щитовидной железы в аспекте комплексной ультрасонографии / Н.Б. Бородина, И.В. Решетов, Л.А. Митина // Голова и шея / Head and neck. – 2019. – Т. 7(3). – С. 17–22.

15. 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. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16388.

16. Борсуков, А.В. Стандартизованная методика компрессионной соноэластографии щитовидной железы / А.В. Борсуков, Т.Г. Морозова, А.В. Ковалев, М.А. Сафонова, Ю.В. Иванов, О.П. Казаков // Эндокринная хирургия. – 2014. – Т. 1. – С. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg2014155-61>.

17. Велькоборски, Х.Ю. Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи / Х.Ю. Велькоборски, П. Йеккер, Я. Маурер, В. Манн. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 174 с.

18. Габаидзе, Д.И. Спорные вопросы в диагностике и хирургическом лечении пациентов с «фолликулярной неоплазией» щитовидной железы / Д.И. Габаидзе, Л.И. Ипполитов // Голова и шея / Head and neck. – 2019. – Т. 7(2). – С. 70–74.

19. Гулинская, О.В. Возможности сцинтиграфического исследования при выявлении особенностей поражения щитовидной железы / О.В. Гулинская, А.В. Жигимонт, О.В. Мосин, А.И. Верховодко // Неделя науки-2020: материалы Междунар. форума. – Ставрополь: Ставропольский гос. мед. ун-т, 2020. – С. 102–103.

20. Дякив, А.Д. Ультразвуковое исследование на этапах хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы / А.Д. Дякив, Ю.К. Александров, И.Е. Беляков // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 97–102.

21. Желонкина, Н.В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н.В. Желонкина, А.С. Пойтина, В.В. Польшкин, М.И. Рыженкова, В.С. Паршин, В.С. Медведев // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 35–45. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45.

22. Заболотская, Н.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.В. Заболотская, Г.М. Кондратова // Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 2011. – 712 с.

23. Зубов, А.Д. Анализ оценки злокачественности узловых образований щитовидной железы врачами ультразвуковой диагностики / А.Д. Зубов, О.В. Сенченко // Медицинская визуализация. – 2016. – № 4. – С. 25–33.

24. Иванова, Н.В. Диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н.В. Иванова, В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, А.И. Павловская, Н.А. Кошечкина, Т.Р. Парфёнова, И.Н. Матвеева // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–15.

25. Иванова, Н.В. Сложности диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы у детей и подростков / Н.В. Иванова, В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, А.И. Павловская // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 268.

26. Кадочникова С.Ю., Шубина Ю.А., Мирхалева Д.М. Роль сцинтиграфии в диагностике новообразований щитовидной железы // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16. – №4. – С. 24-25.

27. Каралкина, М.А. Гибридные лучевые методы оценки и прогноза эффективности лечения дифференцированного рака щитовидной железы: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.12; 14.01.13 / Каралкина Мария Алексеевна. – М., 2017. – 186 с.

28. Катрич, А.Н. Оценка эффективности компрессионной эластографии в диагностике рака щитовидной железы / А.Н. Катрич, А.В. Охотина, А.А. Квасова, Н.С. Рябин // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – № 1(5). – С. 17–22.

29. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом / Рос. ассоциация эндокринологов. – М., 2021. – 50 с.

30. Кондратьев, К.В. Социально-гигиеническая оценка распространения заболеваний щитовидной железы / К.В. Кондратьев, П.Ф. Кику, С.Н. Бениова, М.В. Ли, О.Г. Цыганкова, Т.В. Горборукова, А.В. Сухова // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2021. – Т. 65, № 1. – С. 37–44.

31. Корымасов, Е.А. Ультразвуковая диагностика и хирургия щитовидной железы на современном этапе / Е.А. Корымасов, А.С. Бенян, М.Н. Козлов и др. // *Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Рос. симпозиума с междунар. участием*. – Челябинск, 2010. – С. 160–162.

32. Куделин, А.В. Солитарные образования щитовидной железы в практике хирурга / А.В. Куделин, А.А. Евтехов, Д.А. Пикуль, Е.Ю. Брегадзе // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2010. – № 5. – С. 76–78.

33. Лукьянов, С.А. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований / С.А. Лукьянов, С.В. Сергейко, С.Е. Титов, И.В. Решетов, Ю.А. Веряскина, А.В. Важенин, А.В. Гостимский, Л.И. Ипполитов, М.О. Рогова // *Опухоли головы и шеи*. – 2020. – Т. 10(1). – С. 93–100. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100.

34. Лушников, Е.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы / Е.Ф. Лушников, Б.М. Втюрин, А.Ф. Цыб. – М., 2003. – 264 с.

35. Максимова, Н.А. Значение мультипараметрического ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы на этапах скрининга / Н.А. Максимова, М.А. Арзамасцева, М.Г. Ильченко, Л.Г. Акопян, Г.А. Некрасова, А.С. Егорова [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26927> (дата обращения: 18.08.2021).

36. Максимова, Н.А. Применение комплексной ультразвуковой диагностики в сочетании с пункционной аспирационной биопсией узловых образований щитовидной железы у пациентов на этапах скрининга /

Н.А. Максимова, М.А. Арзамасцева, М.Г. Ильченко, Л.Г. Акопян // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4S1(21). – С. 198.

37. Мамадалиева, Я.М. Опыт применения комплекса современных ультразвуковых технологий при очаговых образованиях щитовидной железы / Я.М. Мамадалиева, Х.Х. Хушназаров, И.З. Пулатова // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – № 2. – С. 18–26.

38. Митько, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар-М, 2019. – 756 с.

39. Митьков, В.В. Эластография сдвиговой волной в диагностике доброкачественных образований щитовидной железы / В.В. Митьков, Т.В. Иванишина, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 1. – С. 10–23.

40. Митьков, В.В. Эластография сдвиговой волной в мультипараметрической ультразвуковой диагностике рака щитовидной железы / В.В. Митьков, Т.В. Иванишина, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 1. – С. 13–28.

41. Николаев, О.В. Эндемический зоб / О.В. Николаев. – М.: Медгиз, 1955. – 220 с.

42. Олифирова, О.С. Онкомаркеры в лечебно-диагностической тактике у больных с "фолликулярной опухолью" щитовидной железы / О.С. Олифирова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск: АГМА, 2016. – С. 157–159.

43. Паршин, В.С. Эластография сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной природы узловых образований щитовидной железы / В.С. Паршин, Г.П. Тарасова, Е.С. Павлинова // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 72–84.

44. Петров, В.Г. Значение размера и темпа роста узлового образования щитовидной железы в прогнозе принадлежности его конкопатологии /

В.Г. Петров // Вестник Тюменского государственного университета. – 2006. – № 5. – С. 154–159.

45. Пинский, С.Б. Аденома щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 94, № 3. – С. 73–77.

46. Поморцев, А.В. Диагностическая значимость мультипараметрического ультразвукового исследования и системы EU-TIRADS в дифференциальной диагностике очаговых образований щитовидной железы / А.В. Поморцев, О.С. Токаренко // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 3(19). – С. 29-37. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-29-37.

47. Понкина, О.Н. Классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2017): акцент на прогноз / О.Н. Понкина // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 8(4). – С. 53–59.

48. Рак щитовидной железы: руководство для врачей / И.В. Решетов, А.Ф. Романчишен, А.В. Гостимский и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 128 с.

49. Румянцев, П.О. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы / П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, Д.С. Дзейтова, А.А. Трухин, К.Ю. Слащук, М.С. Шеремета, С.С. Серженко, В.С. Ясюченя, Я.И. Сирота // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15(4). – С. 138–147. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket12240>.

50. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019615365 Программа мультипараметрического ультразвукового оценивания узловых образований щитовидной железы / Тимофеева Л.А. – № 2019614028; дата поступления 05.04.2019; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 24.04.2019. – 1 с.

51. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663653 Российская Федерация. Программа оценки риска малигнизации на основании сцинтиграфической картины при узловых образованиях щитовидной железы / Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Юсова М.А. –

№ 2021662702; дата поступления 09.08.2021; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 19.08.2021. – 1 с.

52. Сенча, А.Н. Количественные и качественные показатели ультразвуковой эластографии в диагностике рака щитовидной железы / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Ю.Н. Патрунов, Д.В. Беляев, Е.Д. Сергеева, А.В. Кашманова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 85–98.

53. Сенча, А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному / А.Н. Сенча, Е.А. Сенча, Э.И. Пеняева, Л.А. Тимофеева. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 208 с.

54. Сергеева, Е.Д. Оценка субъективности ультразвукового исследования при очаговой патологии щитовидной железы / Е.Д. Сергеева, Е.А. Яновская, Ю.К. Александров // Ультразвуковая и функциональная диагностика (приложение): тезисы VII Съезда Рос. ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 2015. – С. 159.

55. Сергейко, С.В. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV) / С.В. Сергейко, С.А. Лукьянов, С.Е. Титов, Ю.А. Веряскина // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17(4). – С. 149–152. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152.

56. Синюкова, Г.Т. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы / Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, Т.Ю. Данзанова, В.Н. Шолохов, П.И. Лепэдату, Г.Ф. Аллахвердиева, Л.А. Костякова, С.Н. Бердников // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 9-3, № 51. – С. 81–84.

57. Степанов, В.Г. Оценка прогностических возможностей систем TIRADS, EU-TIRADS, TLA\_RU при ультразвуковой диагностике узловой патологии щитовидной железы [Электронный ресурс] / 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>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-29-38.

58. Стяжкина, С.Н. Опухоли щитовидной железы в йододефицитном регионе / С.Н. Стяжкина, Р.М. Идиатуллин // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 5. – С. 58–64. DOI: 10.17816/pmj36558-64.

59. Сыч, Ю.П. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS / Ю.П. Сыч, Е.П. Фисенко // Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 14–20.

60. Тамазян, Т.С. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы / Т.С. Тамазян // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2, № S1. – С. 22–23. DOI: 10.17816/DD20211s22.

61. Тимофеева, Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: дис. ... д-а мед. наук: 14.01.13 / Л.А. Тимофеева. – М., 2019. – 329 с.

62. Тимофеева, Л.А. Информативность соноэластографии при дифференциальной диагностике фолликулярного рака щитовидной железы [Электронный ресурс] / Л.А. Тимофеева, Т.Н. Алешина, М.Е. Баранова, М.А. Юсова, Н.Н. Николаева // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 4. – С. 73–78. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-73-78.

63. Тимофеева, Л.А. 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 <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-42-58>.

64. Тимофеева, Л.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы / Л.А. Тимофеева. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2018. – 180 с.

65. Тимофеева, Л.А. Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов при опухолях щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров, М.Г. Тухбатуллин, Т.Н. Алешина, Е.А. Сенча // REJR. – 2021. – Т. 11(2). – С. 115–121. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-115-121.

66. Тимофеева, Л.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19 / Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров, Т.Н. Алешина, М.А. Юсова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 15–24. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24.

67. Тимофеева, Л.А. Роль ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике фолликулярных новообразований щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, М.А. Юсова, Т.Н. Алешина // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31183>. DOI: 10.17513/spno.31183.

68. Тимофеева, Л.А. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, А.Н. Сенча, М.Г. Тухбатуллин, Л.Б. Шубин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 30–40. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40.

69. Тимофеева, Л.А. Способ прогнозирования вероятности злокачественности узла щитовидной железы. Патент на изобретение RU 2706948 С1, 21.11.2019. Заявка № 2018147796 от 29.12.2018.

70. Тимофеева, Л.А. Ультразвуковая диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Т.Н. Алешина, С.В. Алексеев, М.А. Юсова // Материалы XV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021». – М., 2021. – С. 11–12.

71. 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.

72. Тимофеева, Л.А. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Т.Н. Алешина, М.А. Юсова // Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020». – М., 2020. – С. 13–14.

73. Трошина, Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова, К.О. Панфилов // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 21–37.

74. Трошина, Е.А. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Тыв / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.С. Сеньюшкина, Н.П. Маколина, М.О. Галиева, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, А.Б. Даржаа, Ю.С. Сенги // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 60–68.

75. Терновой, С.К. Возможности маммографии и качественной эластографии в диагностике рака молочной железы при гипотиреозе / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов, К.А. Лесько и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 5. С. 50-59.

76. Тухбатуллин, М.Г. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов / М.Г. Тухбатуллин, Л.Р. Сафиуллина, З.М. Галеева, Ф.Т. Хамзина и др. – Казань: Мед. книга, 2016. – 208 с.

77. Ультразвуковая эластография в диагностике узловых образований щитовидной железы: метод. указания / сост.: Л.А. Тимофеева, М.А. Юсова, Т.Н. Алешина. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2021. – 24 с.

78. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 45–56. DOI: 10.14341/ket2017345-56.

79. Фадеев, В.В. Комментарии к клиническим рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Европейской

тиреоидологической ассоциации по узловому зобу 2010 года / В.В. Фадеев, В.Э. Ванушко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 3. – С. 6–16.

80. Фисенко, Е.П. Валидация классификации TI-RADS в России (письмо главному редактору) / Е.П. Фисенко, А.В. Борсуков, Ю.П. Сыч, Н.В. Цветкова, А.В. Пищугина, А.Н. Сенча, А.Н. Катрич, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 1. – С. 74–82.

81. 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.

82. Фисенко, Е.П. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования / Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, Н.Н. Ветшева // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 29–38. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-29-38.

83. Фисенко, Е.П. 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, А.Н. Катрич, Е.В. Костромина, Ф.Т. Хамзина, А.Н. Сенча и др. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2020. – 56 с.

84. Фомин, Д.К. Возможности двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы / Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 39–42.

85. Фомин, Д.К. Двухиндикаторная тиреосцинтиграфия в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы / Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухина, Н.К. Смирнова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2011. – № 11-3. – С. 43–53.

86. Хавин, И.Б. Щитовидная железа: Клиника ее функциональных и воспалительных расстройств / И.Б Хавин. – М.: Медицина, 1967. – 176 с.

87. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: руководство / О.К. Хмельницкий. – СПб : СОТИС, 2002. – 286 с.

88. Шестеряков, А.С. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (клинико-морфологические корреляции, хирургическое лечение): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27/ Шестеряков Алексей Савватиевич. – СПб., 2006. – 109 с.

89. Шикина, Е.С. Возможности компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественных узловых образований и при папиллярном раке щитовидной железы / Е.С. Шикина, В.С. Паршин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 28–34.

90. Шикина, Е.С. Возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Шикина Елена Семеновна. – Обнинск, 2016. – 20 с.

91. Шикина, Е.С. Дифференциальная диагностика узловых образований по данным сдвиговой волны / Е.С. Шикина, В.С. Паршин // Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Приложение к журналу «Ультразвуковая и функциональная диагностика». – 2015. – № 4. – С. 194.

92. Юсова, М.А. Ультразвуковое исследование и радионуклидная скintiграфия в диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / М.А. Юсова, Л.А. Тимофеева, Л.С. Клеверова, В.Н. Матросов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31184>. DOI: 10.17513/spno.31184.

93. Яновская, Е.А. Критика диагностических систем TIRADS и TBSRTC / Е.А. Яновская, М.Е., Яновская Ю.К. Александров // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-2. – С. 281–285.

94. Яновская, Е.А. Оптимизация диагностики узловых заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Яновская Елена Александровна. – М., 2019. – 24 с.

95. Ahn, H.S. Korea's thyroid-cancer "Epidemic" – screening and overdiagnosis / H.S. Ahn, H.J. Kim, H.G. Welch // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371(19). – P. 1765–1767. DOI: 10.1056/NEJMp1409841.

96. Ahn, H.S. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" – Turning the Tide / H.S. Ahn, H.G. Welch // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373(24). – P. 2389–2390. DOI: 10.1056/NEJMc1507622.

97. Alizad, A. In vivo thyroid vibro-acoustography: a pilot study / A. Alizad, M.W. Urban, J.C. Morris et al. // *BMC Med Imaging.* – 2013. – Vol. 13. – P. 12. DOI: 10.1186/1471-2342-13-12.

98. Asari, R. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial / R. Asari, O. Koperek, C. Scheuba, P. Riss et al. // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 249(6). – P. 1023–1031. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77b7b.

99. Aschebrook-Kilfoy, B. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980–2009 / B. Aschebrook-Kilfoy, R.H. Grogan, M.H. Ward, E. Kaplan, S.S. Devesa // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1015–1021. DOI: 10.1089/thy.2012.0356

100. Azizi, F. Treatment of Toxic Multinodular Goiter: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment / F. Azizi, M. Takyar, E. Madreseh, A. Amouzegar // *Thyroid.* – 2019. – Vol. 29(5). – P. 625–630. DOI: 10.1089/thy.2018.0397.

101. Bhatia, K.S. Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy / K.S. Bhatia, C.S. Tong, C.C. Cho, E.H. Yuen, Y.Y. Lee, A.T. Ahuja // *Eur Radiol.* – 2012. – Vol. 22(11). – P. 2397–3406. DOI: 10.1007/s00330-012-2495-1.

102. Borowczyk, M. Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis / M. Borowczyk,

K. Woliński, B. Więckowska, E. Jodłowska-Siewert et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13(5). – P. 938. DOI: 10.3390/cancers13050938.

103. Brzozowska, M. Współczesne poglądy na etiopatogeneze wola u dzieci [Current views on the etiopathogenesis of goiter in children] / M. Brzozowska, A. Kretowski // *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* – 2006. – Vol. 12(1). – P. 35–43.

104. Burch, H.B. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules / H.B. Burch, K.D. Burman, D.S. Cooper, J.V. Hennessey, N.O. Vietor // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101(7). – P. 2853–2862. DOI: 10.1210/jc.2016-1155.

105. Cantisani, V. Q-elasticity in the presurgical diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology / V. Cantisani, S. Ulisse, E. Guaitoli et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(11). – e50725. DOI: 10.1371/journal.pone.0050725.

106. Castellana, M. Can ultrasound systems for risk stratification of thyroid nodules identify follicular carcinoma? / M. Castellana, A. Piccardo, C. Virili, L. Scappaticcio et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2020. – Vol. 128(4). – P. 250–259. DOI: 10.1002/cncy.22235.

107. Choi, Y.J. A Computer-Aided Diagnosis System Using Artificial Intelligence for the Diagnosis and Characterization of Thyroid Nodules on Ultrasound: Initial Clinical Assessment / Y.J. Choi, J.H. Baek, H.S. Park, W.H. Shim et al. // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27(4). – P. 546–552. DOI: 10.1089/thy.2016.0372.

108. Christensen, S.B. Mortality from thyroid carcinoma in Malmö, Sweden 1960–1977. A clinical and pathologic study of 38 fatal cases / S.B. Christensen, O. Ljungberg // *Cancer*. – 1984. – Vol. 54(8). – P. 1629–1634. DOI: 10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1629::aid-cnrc2820540826>3.0.co;2-m.

109. Coquia, S.F. The role of sonography in thyroid cancer / S.F. Coquia, L.C. Chu, U.M. Hamper // *Radiol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 52(6). – P. 1283–1294. DOI: 10.1016/j.rcl.2014.07.007.

110. Cordes, M. Ultrasound characteristics of thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasms by fine-needle aspiration cytology. A prospective study with

histological correlation / M. Cordes, H. Nagel, K. Horstrup, M. Sasiadek, T. Kuwert // *Nuklearmedizin*. – 2016. – Vol. 55(3). – P. 93–98. DOI: 10.3413/Nukmed-0772-15-10.

111. Cossu, A. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter / A. Cossu, M. Budroni, P. Paliogiannis, G. Palmieri et al. // *J Cancer Epidemiol*. – 2013. – Vol. 2013. – 584768. DOI: 10.1155/2013/584768.

112. Crocker, E.F. The gray scale echographic appearance of thyroid malignancy / E.F. Crocker, A.F. McLaughlin, G. Kossoff, J. Jellins // *J Clin Ultrasound*. – 1974. – Vol. 2(4). – P. 305–306. DOI: 10.1002/jcu.1870020411.

113. Dal Maso, L. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998–2012 / L. Dal Maso, C. Panato, S. Franceschi, D. Serraino et al. // *Eur J Cancer*. – 2018. – Vol. 94. – P. 6–15. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.083.

114. Davies, L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 / L. Davies, H.G. Welch // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295(18). – P. 2164–2167. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164.

115. Dighe, M. Thyroid Ultrasound: State of the Art. Part 2 – Focal Thyroid Lesions / M. Dighe, R. Barr, J. Bojunga, V. Cantisani et al. // *Medical Ultrasonography*. – 2017. – Vol. 19, no. 2. – P. 195–210. DOI: 10.11152/mu-999.

116. Durante, C. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review / C. Durante, G. Grani, L. Lamartina, S. Filetti, S.J. Mandel, D.S. Cooper // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319(9). – P. 914–924. DOI: 10.1001/jama.2018.0898.

117. Erkan, M.E. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter / M.E. Erkan, H. Demirin, M. Asik, G. Celbek et al. // *Aging Clin Exp Res*. – 2012. – Vol. 24. – P. 714–717. DOI: 10.3275/8759.

118. Fukunari, N. Ultrasonography of thyroid cancer / N. Fukunari // *Nihon Rinsho*. – 2007. – Vol. 65(11). – P. 1997–2002.

119. Gharib, H. Does Iodine Cause Thyroid Cancer? / H. Gharib // *Acta Endocrinol (Buchar)*. – 2018. – Vol. 14(4). – P. 525–526. DOI: 10.4183/aeb.2018.525.

120. Goldstein, R.E. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid

nodules / R.E. Goldstein, J.L. Netterville, B. Burkey, J.E. Johnson // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235(5). – P. 656–662. PMC1422491.

121. Graefe, H. Schilddrüsenmedizin für HNO-Ärzte [Thyroid medicine for ENT physicians] / H. Graefe, E. Biermann, M. Mandapathil et al. // *HNO.* – 2018. – Vol. 66. – P. 937–950. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0582-6>.

122. Grani, G. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management / G. Grani, L. Lamartina, C. Durante, S. Filetti, D.S. Cooper // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6(6). – P. 500–514. DOI: [10.1016/S2213-8587\(17\)30325-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30325-X).

123. Grani, G. Grey-Scale Analysis Improves the Ultrasonographic Evaluation of Thyroid Nodules / M. D'Alessandri, G. Carbotta, A. Nesca, M. Del Sordo et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(27). – e1129. DOI: [10.1097/MD.0000000000001129](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001129).

124. Greco, A. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer / A. Greco, M.G. Borrello, C. Miranda et al. // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2009. – Vol. 53. – P. 440–454.

125. Gulcelik, N.E. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features / N.E. Gulcelik, M.A. Gulcelik, B. Kuru // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134(12). – P. 1312–1315. DOI: [10.1001/archotol.134.12.1312](https://doi.org/10.1001/archotol.134.12.1312).

126. Hahn, S.Y. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology / S.Y. Hahn, J.H. Shin, D.G. Na, E.J. Ha et al. // *Korean J Radiol.* – 2019. – Vol. 20(4). – P. 609–620. DOI: [10.3348/kjr.2018.0696](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0696).

127. Hanley, P. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review / P. Hanley, K. Lord, A.J. Bauer // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170(10). – P. 1008–1019. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2016.0486](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0486).

128. Haugen, B.R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B.R. Haugen, E.K. Alexander,

K.C. Bible, G.M. Doherty et al. // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26(1). – P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.

129. Hawkins, S.P. The global epidemic of thyroid cancer overdiagnosis illustrated using 18 months of consecutive nodule biopsy correlating clinical priority, ACR-TIRADS and Bethesda scoring / S.P. Hawkins, S.G. Jamieson, C.N. Coomarasamy, I.C. Low // *J Med Imaging Radiat Oncol*. – 2021. – Vol. 65(3). – P. 309–316. DOI: 10.1111/1754-9485.13161.

130. 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. DOI: 10.2214/AJR.18.20961.

131. Hong, Y. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / Y. Hong, X. Liu, Z. Li, X. Zhang et al. // *J Ultrasound Med*. – 2009. – Vol. 28(7). – P. 861–867. DOI: 10.7863/jum.2009.28.7.861.

132. Horvath, E. 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. DOI: 10.1210/jc.2008-1724.

133. Horvath, E. 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. DOI: 10.1007/s00330-016-4605-y.

134. Ianni, F. Thyroid scintigraphy: an old tool is still the gold standard for an effective diagnosis of autonomously functioning thyroid nodules / F. Ianni, G. Perotti, A. Prete, R.M. Paragliola et al. // *J Endocrinol Investig*. – 2013. – Vol. 36. – P. 233–236. DOI: 10.3275/8471.

135. Ieni, A. Intratumoral Heterogeneity in Differentiated Thyroid Tumors: An Intriguing Reappraisal in the Era of Personalized Medicine / A. Ieni, R. Vita,

C. Pizzimenti, S. Benvenga, G. Tuccari // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11(5). – P. 333. DOI: 10.3390/jpm11050333.

136. Intenzo, C.M. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease / C.M. Intenzo, H.Q. Dam, T.A. Manzone, S.M. Kim // *Semin Nucl Med.* – 2012. – Vol. 42(1). – P. 49–61. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.07.004.

137. Jiang, H. Распространенность Узелков щитовидной железы и анализ связанных с ними факторов образа жизни в Пекинских общинах / H. Jiang, Y. Tian, W. Yan, Y. Kong et al. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2016. – Vol. 13(4). – P. 442. DOI: 10.3390/ijerph13040442.

138. Kanthan, G.L. Follicular Thyroid Adenoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT / G.L. Kanthan, J. Drummond, G.P. Schembri, M.A. Izzard, E. Hsiao // *Clinical Nuclear Medicine.* – 2016. – Vol. 41, iss. 4. – P. 331–332. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001084.

139. Kobayashi, K. Tumor protrusion with intensive blood signals on ultrasonography is a strongly suggestive finding of follicular thyroid carcinoma / K. Kobayashi, M. Hirokawa, T. Yabuta et al. // *Med Ultrason.* – 2016. – Vol. 18(1). – P. 25–29. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.181.kok.

140. Koc, A.M. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy / A.M. Koc, Z.H. Adıbelli, Z. Erkul, Y. Sahin, I. Dilek // *Eur J Radiol.* – 2020. – Vol. 133. – 109390. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109390.

141. Krause, K. Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma / K. Krause, S. Prawitt, M. Eszlinger et al. // *Am Journ Path.* – 2011. – Vol. 179. – P. 3066–3073. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.033.

142. Kumari, S. The Molecular Landscape of Hürthle Cell Thyroid Cancer Is Associated with Altered Mitochondrial Function-A Comprehensive Review / S. Kumari, R. Adewale, J. Klubo-Gwiedzinska // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(7). – P. 1570. DOI: 10.3390/cells9071570.

143. Kuo, T.C. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma / T.C. Kuo, M.H. Wu, K.Y. Chen,

M.S. Hsieh et al. // *Asian J Surg.* – 2020. – Vol. 43(1). – P. 339–346. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.04.016.

144. Kwak, J.Y. 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. DOI: 10.1148/radiol.11110206.

145. Leenhardt, L. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer / L. Leenhardt, M.F. Erdogan, L. Hegedus, S.J. Mandel et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2013. – Vol. 2(3). – P. 147–159. DOI: 10.1159/000354537.

146. Li, W. The Value of Sonography in Distinguishing Follicular Thyroid Carcinoma from Adenoma / W. Li, Q. Song, Y. Lan, J. Li et al. // *Cancer Manag Res.* – 2021. – Vol. 13. – P. 3991–4002. DOI: 10.2147/CMAR.S307166.

147. Li, Y. Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study / Y. Li, C. Jin, J. Li, M. Tong, M. Wang et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – 676144. DOI: 10.3389/fendo.2021.676144.

148. Liu, B.J. Conventional ultrasound characteristics, TI-RADS category and shear wave speed measurement between follicular adenoma and follicular thyroid carcinoma / B.J. Liu, Y.F. Zhang, C.K. Zhao, H.X. Wang et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2020. – Vol. 75. – P. 291–301. DOI: 10.3233/CH-190750.

149. Liu, X. Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis / X. Liu, M. Medici, N. Kwong et al. // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26(2). – P. 256–261. DOI: 10.1089/thy.2015.0376.

150. Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. A Practical Guide / Ed. by: S.A. Roman, J.A. Sosa, C.C. Solórzano. – Springer International Publishing AG, 2017. – 459 p.

151. McQueen, A.S. Head and neck ultrasound: technical advances, novel applications and the role of elastography / A.S. McQueen, K.S. Bhatia // *Clin Radiol.* – 2018. – Vol. 73(1). – P. 81–93. DOI: 10.1016/j.crad.2017.08.003.

152. Meller, J. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound / J. Meller, W. Becker // *Eur J Nucl Med.* – 2002. – Vol. 29. – P. S425–S438. DOI: 10.1007/s00259-002-0811-8.

153. Migda, B. Evaluation of Four Variants of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Patients with Multinodular Goitre – initial study / B. Migda, M. Migda, A.M. Migda, J. Bierca et al. // *Endokrynol Pol.* – 2018. – Vol. 69(2). – P. 156–162. DOI: 10.5603/EP.a2018.0012.

154. Mihai, R. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma / R. Mihai, A.J. Parker, D. Roskell, G.P. Sadler // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19(1). – P. 33–37. DOI: 10.1089/thy.2008.0200.

155. Mistry, R. Ultrasound Classification of Thyroid Nodules: A Systematic Review / R. Mistry, C. Hillyar, A. Nibber, T. Sooriyamoorthy, N. Kumar // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(3). – e7239. DOI: 10.7759/cureus.7239.

156. Moraes, P.H.M. Multiparametric Ultrasound Evaluation of the Thyroid: Elastography as a Key Tool in the Risk Prediction of Undetermined Nodules (Bethesda III and IV)-Histopathological Correlation / P.H.M. Moraes, M.S. Takahashi, F.A.B. Vanderlei, M.V. Schelini et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2021. – Vol. 47(5). – P. 1219–1226. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.019.

157. Mukasa, K. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases / K. Mukasa, J.Y. Noh, Y. Kunii, M. Matsumoto et al. // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21(1). – P. 37–41. DOI: 10.1089/thy.2010.0050.

158. Murray D. The Thyroid Gland. Kovacs KaA, S, editor. Malden, MA: Blackwell Science; 1998. p 295–380. DOI: 10.1097/00000658-200205000-00007. PMID: 11981211; PMCID: PMC1422491.

159. Musholt, T.J. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease / T.J. Musholt, T. Clerici, H. Dralle et al. // *Langenbeck's Arch Surg.* – 2011. – Vol. 396(5). – P. 639–649. DOI: 10.1007/s00423-011-0774-y.

160. Nabipour, I. Thyroid Nodule Characterization Using Combined Fine-Needle Aspiration and  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi Scintigraphy Strategy / I. Nabipour, M. Kalarhormozi, M. Assadi // *AJR Am J Roentgenol.* – 2016. – Vol. 207. – W21.

161. Nikiforov, Y.E. Follicular adenoma / Y.E. Nikiforov, Z.W. Baloch, G. Belge, J.K.C. Chan // *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs* // Ed. by: R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. – 4<sup>th</sup> ed. – Lyon: IARC, 2017. – 69 p.

162. Noto, B. Prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules among those in need of fine needle aspiration cytology according to ATA 2015, EU-TIRADS, and ACR-TIRADS / B. Noto, M. Eveslage, M. Pixberg, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2020. – Vol. 47(6). – P. 1518–1526. DOI: 10.1007/s00259-020-04740-y.

163. Ou, D. Ultrasonic identification and regression analysis of 294 thyroid follicular tumors / D. Ou, J. Yao, J. Jin, M. Yan et al. // *J Cancer Res Ther.* – 2020. – Vol. 16(5). – P. 1056–1062. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_913\_19.

164. Park, J.Y. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma / J.Y. Park, H.J. Lee, H.W. Jang et al. // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1257–1264. DOI: 10.1089/thy.2008.0021.

165. Park, V.Y. Thyroid Imaging Reporting and Data System and Ultrasound Elastography: Diagnostic Accuracy as a Tool in Recommending Repeat Fine-Needle Aspiration for Solid Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration Cytology / V.Y. Park, E.K. Kim, J.Y. Kwak, J.H. Yoon et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2016. – Vol. 42(2). – P. 399–406. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.011.

166. Parsa, A.A. Epidemiology of Thyroid Nodules / A.A. Parsa, H. Gharib // *Thyroid Nodules. Contemporary Endocrinology* / Ed. by H. Gharib. – Humana Press, Cham, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-59474-3\_1

167. Pei, S. Ultrasound Real-Time Tissue Elastography Improves the Diagnostic Performance of the ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System in Differentiating Malignant from Benign Thyroid Nodules: A Summary of 1525 Thyroid Nodules / S. Pei, B. Zhang, S. Cong et al. // *Int J Endocrinol.* – 2020. – Vol. 2020. – 1749351. DOI: 10.1155/2020/1749351.

168. Periakaruppan, G. 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. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_27\_18.
169. Perlmutter, G.S. Ultrasound evaluation of the thyroid / G.S. Perlmutter, B.B. Goldbery, N.D. Charkes // *Sem. Nucl. Med.* – 1975. – Vol. 5(4). – P. 299–305. DOI: 10.1016/S0001-2998(75)80018-3.
170. Perros, P. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer / P. Perros, K. Boelaert, S. Colley, C. Evans et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2014. – Vol. 81, Suppl. 1. – P. 1–122. DOI: 10.1111/cen.12515. PMID: 24989897.
171. Pisanu, A. Larger tumor size predicts nodal involvement in patients with follicular thyroid carcinoma / A. Pisanu, D. Deplano, M. Pili, A. Uccheddu // *Tumori.* – 2011. – Vol. 97. – P. 296–303. DOI: 10.1700/912.10025.
172. Qiu, Y. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis / Y. Qiu, Z. Xing, J. Liu et al. // *Eur Radiol.* – 2020. – Vol. 30. – P. 6624–6634. DOI: 10.1007/s00330-020-07023-0.
173. Rager, O. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules / O. Rager, P. Radojewski, R.A. Dumont, G. Treglia et al. // *Gland Surg.* – 2019. – Vol. 8(Suppl. 2). – P. S118–S125. DOI: 10.21037/gs.2019.03.06.
174. Rago, T. Real-time elastosonography: Useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology / T. Rago, M. Scutari, F. Santini, V. Loiacono et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 5274–5280. DOI: 10.1210/jc.2010-0901.
175. Ross, D.S. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis / D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper, M.C. Greenlee et al. // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26(10). – P. 1343–1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.

176. Rubaltelli, L. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography / L. Rubaltelli, S. Corradin, A. Dorigo, M. Stabilito et al. // *Ultraschall Med.* – 2009. – Vol. 30(2). – P. 175–179. DOI: 10.1055/s-2008-1027442.

177. Ruhlmann, M. Diagnosis of hyperfunctional thyroid nodules: impact of US-elastography / M. Ruhlmann, V. Stebner, R. Görges, J. Farahati et al. // *Nuklearmedizin.* – 2014. – Vol. 53(5). – P. 173–177. DOI: 10.3413/Nukmed-0660-14-04.

178. Russ, G. 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. DOI: 10.1159/000478927.

179. Russ, G. Prise en charge du nodule thyroïdien [Management of thyroid nodules] / G. Russ // *Rev Prat.* – 2017. – Vol. 67(6). – P. 663–668.

180. 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. DOI: 10.14366/usg.15027.

181. Russ, G. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid / G. Russ, C. Bigorgne, B. Royer, A. Rouxel, M. Bienvenu-Perrard // *J Radiol.* – 2011. – Vol. 92(7-8). – P. 701–713. DOI: 10.1016/j.jradio.2011.03.022.

182. Samir A.E. Shear-Wave Elastography for the Preoperative Risk Stratification of Follicular-patterned Lesions of the Thyroid: Diagnostic Accuracy and Optimal Measurement Plane / A.E. Samir, M. Dhyani, A. Anvari, J. Prescott et al. // *Radiology.* – 2015. – Vol. 277(2). – P. 565–73. DOI: 10.1148/radiol.2015141627.

183. Santos, J.E. Iodine deficiency a persisting problem: assessment of iodine nutrition and evaluation of thyroid nodular pathology in Portugal / J.E. Santos, M. Freitas, C.P. Fonseca, P. Castilho et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2017. – Vol. 40(2). – P. 185–191. DOI: 10.1007/s40618-016-0545-2.

184. Sarkar, S.D. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? / S.D. Sarkar // *Semin Nucl Med.* – 2006. – Vol. 36(3). – P. 185–193. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2006.03.006.

185. Schenke, S. Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions / S. Schenke, P. Seifert, M. Zimny, T. Winkens et al. // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60(3). – P. 342–347. DOI: 10.2967/jnumed.118.211912.

186. Seib, C.D. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer / C.D. Seib, J.A. Sosa // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2019. – Vol. 48(1). – P. 23–35. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.

187. Seidel, D.U. Diagnosen von Schilddrüsenerkrankungen in HNO-Praxen und Hausarztpraxen in Deutschland 2008–2016 [Diagnoses of thyroid disorders in ENT and general practices in Germany between 2008 and 2016] / D.U. Seidel, L. Schüller, K. Kostev, A.M. Sesterhenn // *HNO.* – 2018. – Vol. 66(12). – P. 922–928. DOI: 10.1007/s00106-018-0575-5. PMID: 30298217.

188. Sencha, A.N. Current State of the Problem of Thyroid Diseases: Principles and Technology of Thyroid Ultrasound / A.N. Sencha, Yu.N. Patrunov, S.V. Pavlovich, L.A. Timofeyeva, M.G. Tukhbatullin, A.A. Smetnik // *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex* / Ed by: A.N. Sencha, Yu.N. Patrunov. – Cham: Springer Verlag, 2019. – P. 1–38.

189. Sencha, A.N. Ultrasound Diagnosis of Thyroid Carcinoma / A.N. Sencha, E.A. Sencha, Yu.N. Patrunov, Yu.K. Aleksandrov, M.G. Tukhbatullin, E.I. Penyaeva, L.A. Timofeeva // *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex* / Ed by: A.N. Sencha, Yu.N. Patrunov. – Cham: Springer Verlag, 2019. – P. 105–129.

190. Seo JK, Kim YJ, Kim KG, Shin I, Shin JH, Kwak JY. Differentiation of the Follicular Neoplasm on the Gray-Scale US by Image Selection Subsampling along with the Marginal Outline Using Convolutional Neural Network. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3098293. doi: 10.1155/2017/3098293. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29527533; PMCID: PMC5749320.

191. Seo, H.S. Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? / H.S. Seo, D.H. Lee, S.H. Park, H.S. Min, D.G. Na // *J Clin Ultrasound*. – 2009. – Vol. 37(9). – P. 493–500. DOI: 10.1002/jcu.20625.
192. Sharma, A. Vascularity-Targeted Percutaneous Ethanol Injection of Toxic Thyroid Adenomas: Outcomes of a Feasibility Study Performed in the USA / A. Sharma, D. Abraham // *Endocr Pract*. – 2020. – Vol. 26(1). – P. 22–29. DOI: 10.4158/EP-2019-0329.
193. Shin, I. Application of machine learning to ultrasound images to differentiate follicular neoplasms of the thyroid gland / I. Shin, Y.J. Kim, K. Han, E. Lee et al. // *Ultrasonography*. – 2020. – Vol. 39(3). – P. 257–265. DOI: 10.14366/usg.19069.
194. Sillery, J.C. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases / J.C. Sillery, C.C. Reading, J.W. Charboneau, T.L. Henrichsen et al. // *JN.AJR Am J Roentgenol*. – 2010. – Vol. 194(1). – P. 44–54. DOI: 10.2214/AJR.09.3195.
195. Singh Ospina, N. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment / N. Singh Ospina, N.M. Iñiguez-Ariza, M.R. Castro // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. – P. 16670. DOI: 10.1136/bmj.16670.
196. Sipos, J.A. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables / J.A. Sipos, E.L. Mazzaferri // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2010. – Vol. 22(6). – P. 395–404. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.004.
197. Słowińska-Klencka, D. Usability of EU-TIRADS in the Diagnostics of Hürthle Cell Thyroid Nodules with Equivocal Cytology / D. Słowińska-Klencka, K. Wysocka-Konieczna, M. Klencki, B. Popowicz // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(11). – P. 3410. DOI: 10.3390/jcm9113410.
198. Szczepanek-Parulska, E. S-Detect Software vs. EU-TIRADS Classification: A Dual-Center Validation of Diagnostic Performance in Differentiation of Thyroid Nodules / E. Szczepanek-Parulska, K. Wolinski, K. Dobruch-Sobczak, P. Antosik et al. // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(8). – P. 2495. DOI: 10.3390/jcm9082495.

199. Tam, A.A. Toxic nodular goiter and thyroid cancer: Is hyperthyroidism protective against thyroid cancer? / A.A. Tam, D. Ozdemir, A. Alkan, O. Yazicioglu et al. // *Surgery*. – 2019. – Vol. 166(3). – P. 356–361. DOI: 10.1016/j.surg.2019.03.012.

200. Tappouni, R. ACR TI-RADS: Pitfalls, Solutions, and Future directions / R. Tappouni, J. Itri, T. McQueen et al. // *Radiographics*. – 2019. – Vol. 39. – P. 2040–2052. DOI: 10.1148/rg.2019190026.

201. Tarantino, L. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients / L. Tarantino, G. Francica, I. Sordelli, P. Sperlongano et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2008. – Vol. 190. – P. 800–808. DOI: 10.2214/AJR.07.2668.

202. Tessler, F.N. 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. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.

203. Trimboli, P. Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns / P. Trimboli, G. Paone, M.C. Zatelli, L. Ceriani, L. Giovanella // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58(3). – P. 488–494. DOI: 10.1007/s12020-017-1277-6.

204. Tufano, R.P. Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management / R.P. Tufano, S.I. Noureldine, P. Angelos // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2015. – Vol. 141(6). – P. 566–572. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0647.

205. Tugendsam, C. 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, B. Schmoll-Hauer et al. // *Thyroid Res*. – 2018. – Vol. 11. – P. 3. DOI: 10.1186/s13044-018-0047-8.

206. Unlütürk, U. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules / U. Unlütürk, M.F. Erdoğan, O. Demir, S. Güllü, N. Başkal // *Thyroid*. – 2012. – Vol. 22(10). – P. 1031–1038. DOI: 10.1089/thy.2011.0502.

207. Vaccarella, S. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis / S. Vaccarella, S. Franceschi, F. Bray, C.P. Wild et al. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375(7). – P. 614–617. DOI: 10.1056/NEJMp1604412.

208. Vadhiraj, V.V. Ultrasound Image Classification of Thyroid Nodules Using Machine Learning Techniques / V.V. Vadhiraj, A. Simpkin, J. O’Connell, N. Singh Ospina et al. // *Medicina.* – 2021. – Vol. 57(6). – P. 527. DOI: 10.3390/medicina57060527.

209. Vargas-Uricoechea, H. Concordance between the TIRADS ultrasound criteria and the BETHESDA cytology criteria on the nontoxic thyroid nodule / H. Vargas-Uricoechea, I. Meza-Cabrera, J. Herrera-Chaparro // *Thyroid Research.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1. DOI: 10.1186/s13044-017-0037-2.

210. Verburg, F.A. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / F.A. Verburg, C. Aktolun, A. Chiti et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43(6). – P. 1001–1005. DOI: 10.1007/s00259-016-3327-3.

211. Vidal-Trecañ, G.M. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis / G.M. Vidal-Trecañ, J.E. Stahl, M.H. Eckman // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – P. 933–945. DOI: 10.1089/thy.2004.14.933.

212. WHO classification of tumours of endocrine organs / Ed. by: R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Klöppel, J. Rosai. – 4<sup>th</sup> ed. – IARC Press, Lyon, 2017.

213. Yang, W. Can the American Thyroid Association, K-Tirads, and Acr-Tirads Ultrasound Classification Systems Be Used to Predict Malignancy in Bethesda Category IV Nodules? / W. Yang, G. Fananapazir, J. LaRoy, M. Wilson, M.J. Campbell // *Endocr Pract.* – 2020. – Vol. 26(9). – P. 945–952. DOI: 10.4158/EP-2020-0024.

214. Yang, X. Use of strain ultrasound elastography versus fine-needle aspiration cytology for the differential diagnosis of thyroid nodules: a retrospective

analysis / X. Yang, D. Zhai, T. Zhang, S. Zhang // Clinics (Sao Paulo). – 2020. – Vol. 75. – e1594. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1594.

215. Yoon, J.H. Better understanding in the differentiation of thyroid follicular adenoma, follicular carcinoma, and follicular variant of papillary carcinoma: a retrospective study / J.H. Yoon, E.K. Kim, J.H. Youk, H.J. Moon, J.Y. Kwak // Int J Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – 321595. DOI: 10.1155/2014/321595.

216. Yoon, J.H. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association management guidelines / J.H. Yoon, H.S. Lee, E.K. Kim, H.J. Moon, J.Y. Kwak // Radiology. – 2016. – Vol. 278. – P. 917–924. DOI: 10.1148/radiol.2015150056.

217. Zhang, J.Z. Sonographic features of thyroid follicular carcinoma in comparison with thyroid follicular adenoma / J.Z. Zhang, B. Hu // J Ultrasound Med. – 2014. – Vol. 33(2). – P. 221–227. DOI: 10.7863/ultra.33.2.221.

218. Zhang, W.B. Comparisons of ACR TI-RADS, ATA guidelines, Kwak TI-RADS, and KTA/KSThR guidelines in malignancy risk stratification of thyroid nodules / W.B. Zhang, H.X. Xu, Y.F. Zhang, L.H. Guo et al. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2020. – Vol. 75(2). – P. 219–232. DOI: 10.3233/CH-190778.

219. Zimmermann, M.B. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies / M.B. Zimmermann, V. Galetti // Thyroid Res. – 2015. – Vol. 8. DOI: 10.1186/s13044-015-0020-8.