

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тагиль Антон Олегович

ВОЗМОЖНОСТИ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ
АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ У
ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В
МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Алексей Васильевич Борсуков

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	13
1.1 Определение, эпидемиология, морфологические аспекты очаговых образований щитовидной железы	13
1.2 Клиническая и лабораторная диагностика очаговой патологии щитовидной железы	17
1.3 Ультразвуковая диагностика очаговой патологии щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов	19
1.4 Инструментальная диагностика заболеваний щитовидной железы.....	24
1.5 Тонкоигольная аспирационная биопсия при очаговой патологии щитовидной железы	26
1.6 Направления мультидисциплинарного подхода к диагностике заболеваний щитовидной железы в многопрофильном стационаре.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	35
2.2. Лучевая диагностика очаговой патологии щитовидной железы	40
2.3. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования щитовидной железы	42
2.4. Стандартизированная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем.....	51
2.5. Особенности проведения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем.....	55
2.6. Проведение цитологического исследования полученного клеточного материала.....	65

2.7. Статистические методы обработки результатов исследования.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	69
3.1. Результаты клинико - лабораторного обследования пациентов основной и контрольной групп	69
3.2. Результаты мультипараметрического УЗИ щитовидной железы основной и контрольной групп	71
3.3. Результаты тонкоигольной и вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов контрольной и основных групп	83
3.4 Клинические примеры.....	95
3.5 Алгоритм диагностики и наблюдения пациентов с очаговой патологией щитовидной железы с использованием вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗ – контролем	104
3.6 Обсуждение результатов и заключение	107
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема йодного дефицита в эндемичных регионах является важной социальной и медицинской проблемой современного мира. Злокачественные образования щитовидной железы (ЩЖ) составляют 1 – 5% в структуре онкологической патологии [7, 8, 9, 45, 120]. Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным заболеванием среди онкологических образований эндокринной системы. Заболеваемость РЩЖ растет во всем мире, по данным The American Cancer Society (Американское общество борьбы с раком) отмечается ежегодное увеличение заболеваемости РЩЖ более чем на 5%. Нельзя отметить, что рост заболеваемости связан с усовершенствованием методов диагностики и повсеместного использования ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, что увеличило частоту выявления микрокарцином [13, 27, 36, 79, 133, 163, 196]. В большинстве случаев РЩЖ представлен высокодифференцированными формами, наиболее частой из них является папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ), составляющий до 80% от всех злокачественных образований ЩЖ, на второе место по частоте выступает фолликулярный РЩЖ (ФРЩЖ) составляющий до 10 – 20% [4, 7, 8, 9, 30, 56, 80].

Первым этапом диагностического алгоритма является проведение клинического обследования пациента, а также пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов. Пальпация является неточным методом, при проведении исследования нет возможности представить предположительную структуру образования, но можно получить косвенное представление о его размерах. На фоне имеющихся данных определяются показания для проведения УЗИ ЩЖ [7, 9, 33, 125]. УЗИ является один из самых точных методов выявления очагов ЩЖ. За счёт таких преимуществ, как отсутствие лучевой нагрузки, высокой чувствительности, возможностью динамического наблюдения за пациентами и низкой стоимостью исследования, УЗИ широко используется для диагностики образований ЩЖ, в частности раннего поиска РЩЖ [13, 47, 56, 81, 83, 118, 133, 136, 164]. Однако УЗИ

имеет низкую специфичность в дифференциальной диагностике образований ЩЖ. В связи с чем определяются подозрительные ультразвуковые признаки, связанные с высокой вероятностью злокачественности: гипоэхогенность, неровные, нечеткие контуры, микрокальцинаты, переднезадний размер больше ширины образования [17, 37, 38, 82, 93]. По данным признакам в 2009 году Е. Horvath и соавторами была предложена система стратификации риска злокачественности образований ЩЖ TI – RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems), задачами которой является определение показаний к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) образований ЩЖ [13, 14, 41, 49, 79, 87, 144, 148, 200]. ТАБ узлов ЩЖ, в настоящее время, является неотъемлемой частью обследования и включена во все зарубежные и отечественные рекомендации. В российских клинических рекомендациях по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года указывается, что УЗИ не может быть методом скрининга очагов ЩЖ, но полученные данные определяют показания для проведения ТАБ [7, 9, 33, 134, 136]. Однако остается актуальным вопросом разработки новых методов ТАБ, поскольку имеются высокие показатели неинформативных результатов, а также возможность получения ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов [122, 131, 132, 135, 136]. Одним из решений является применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v – ТАБ), что требует проведения углубленного исследования возможности использования и эффективности данного метода в практической медицинской деятельности.

Степень разработки темы диссертации

В настоящий момент ТАБ является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ [7, 33, 125, 140, 193, 200]. При цитологическом исследовании изучаются отдельные клетки и их скопления, а не паренхима ЩЖ или коллоид. При отсутствии описания характеристики клеток ЩЖ в цитологическом заключении делает ТАБ неинформативной и требует повторной манипуляции или выбора способа

лечения пациента без этих данных [1, 3, 30, 100, 103, 122]. Возможность получения ЛО результатов ТАБ составляет менее 5%, но по данным многих исследований находится в диапазоне 7,5 – 39 % [105, 149, 176]. Данная информативность зависит от предположительной структуры и размеров образования ЩЖ, что определяется при мультипараметрическом УЗИ. Кроме того, важной составляющей является опыт врача, выполняющего манипуляцию. Зонами интереса ТАБ являются преимущественно солидные, гипозоногенные образования с неровными нечеткими контурами и наличием экзогенных включений (микрокальцинатов) [18, 80, 93, 95, 118]. Дополнительно считается, что по данным эластографии образованиям ЩЖ с «эластографической неоднородностью» и «жестким очагам» необходимо проведение ТАБ в обязательном порядке [18].

Исходя из особенностей структуры образований ЩЖ, при выполнении ТАБ вакуумной мощности шприца бывает недостаточно для эвакуации клеточного материала из зоны интереса, что ведет к неинформативному цитологическому заключению. В практической деятельности для проведения ТАБ используются шприцы типа LUER объемом 10 и 20 мл, что зависит от размера образования ЩЖ и кисти врача, выполняющего манипуляцию. Поскольку шприц 20 мл не всегда удобен за счет своего размера, и может вызывать сложность выполнения манипуляции. В связи с этим v – ТАБ позволяет регулировать уровень отрицательного давления в шприце в диапазоне от - 0,3 bar до - 0,8 bar, позволяющее врачу подобрать необходимый уровень давления для получения цитологического материала. Данное направление актуально в связи с разработкой устройства для выполнения v-ТАБ, которая совместно с УЗИ ЩЖ позволяет выбрать точную зону интереса для биопсии и персонализировать уровень разряжения в шприце для получения цитологического материала. Данное направление является важным, поскольку позволяет своевременно постановить диагноз, что влияет на дальнейший выбор лечебных мероприятий и прогноз пациента. В области данной темы недостаточно научных работ и клинического материала, что делает тему актуальной в настоящее время.

Цель исследования

Определить возможности применения вакуумной аспирационной тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы в многопрофильном стационаре.

Задачи исследования

1. Обоснование выполнения ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в многопрофильном стационаре с учетом данных комплексного лабораторно – инструментального обследования (лабораторных показателей, мультипараметрического УЗИ).
2. Разработка способа вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем.
3. Оценка информативности рутинной ТАБ и v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы.
4. Оценка корреляции показателей данных эластографии с уровнем создаваемого отрицательного давления при выполнении v - ТАБ и получением цитологического материала.
5. Создание алгоритма инструментального диагностического комплекса с включением проведения v – ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в терапевтических, хирургических и онкологических профильных учреждениях.

Научная новизна исследования

Впервые разработано устройство для выполнения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (патент RU2757525C1), и предложен метод по увеличению получаемого объема цитологического материала при выполнении v – ТАБ (патент RU2770783C1).

Впервые разработан алгоритм с выбором уровня отрицательного давления при выполнении v – ТАБ в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ при очаговой патологии щитовидной железы.

Проведено сравнение информативности рутинной ТАБ с v – ТАБ у пациентов, ранее выполнявших биопсию, по категориям Bethesda 1 и 3. Доказано уменьшение количества неинформативных и неопределенных цитологических заключений при выполнении v - ТАБ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение v – ТАБ может стать ценным методом ранней верификации злокачественных образований ЩЖ. Применение v – ТАБ в совокупности с клиническими – инструментальными методами диагностики способствует ранней постановке диагноза и выбору своевременной лечебной тактики, что влияет на дальнейший прогноз для пациента.

Методология и методы исследования

Выполнение диссертационного исследования проводилось в несколько этапов. На первом этапе изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература, посвященная теме диссертационной работы. Всего был проанализирован 241 источник, из них 145 – зарубежных, 96 – отечественных.

Далее проводилось обследование 331 пациента с очаговой патологией ЩЖ по стандартному алгоритму в период с 2021 по 2023 год (физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы, включая проведение ТАБ и v - ТАБ). Также проводилась оценка качественных и количественных параметров мультипараметрического УЗИ (В – режим, цветное доплеровское картирование (ЦДК), энергетическая доплерография (ЭД), методы эластографии (SE и 2D – SWE)) очагов ЩЖ.

Были сформированы контрольная группа – 134 человека, которым проводилась рутинная ТАБ, и основная группа – 197 человек, которым проводилась v-ТАБ с выбором отрицательного давления в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ.

Завершающим этапом научной диссертационной работы было проведение статистического анализа полученных результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Модифицированный метод ТАБ с использованием отрицательного давления способствует большему забору клеточного материала, что ведет к повышению информативности цитологического исследования.
2. Использование мультипараметрического УЗИ позволяет персонализировано подобрать уровень отрицательного давления для проведения v - ТАБ, что повышает и улучшает диагностическую информативность методики ТАБ.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно – исследовательской программой проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по проблеме современных методов диагностики патологии щитовидной железы. Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол №9 от 15.11.2021). Работа была одобрена межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, а также проведена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, этическими принципами проведения научных исследований с участием человека (с учетом поправок от 2013 г.) и «Правилами клинической практики РФ», утвержденных Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25 – «Лучевая диагностика» (медицинские науки).

Личный вклад диссертанта

Диссертантом лично был проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, выполнено в полном объеме планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведены клинические исследования, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ, проведение ТАБ и v – ТАБ у 331 пациента (основная группа и контрольная группа). Автором лично выполнен анализ, интерпретация, статистическая обработка и изложение результатов, формирование выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством пациентов, которым был проведен комплекс современных методов исследования, в частности, ТАБ и v - ТАБ под ультразвуковым контролем – 197 человек. По итогам исследовательской работы был проведен статистический анализ полученных данных методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев. Количественные показатели при распределении признаков, отличающихся от нормального, в тексте и таблицах были представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей, в виде диаграмм размаха (boxplot). Качественные показатели были представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка диагностической и прогностической точности качественных и количественных параметров проводилась с использованием ROC – анализа.

Апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Государственной экзаменационной комиссии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 19.12.2023) и на научной конференции отдела

клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол №1/24 от 18.01.2024).

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения диссертационной работы, ее результаты были доложены и обсуждены на XXX Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (Ярославль, 2020), IV межрегиональной научно-практической онлайн конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2020. Конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2020), V Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии» (Беларусь, Гродно, 2021), V межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2021: конкурсе молодых ученых» (Смоленск, 2021), II Научно-практической Online - конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – Зима 2021» (Смоленск, 2021), IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2021), IV Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2021), XII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт – Петербург, 2022), X всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2022), VI Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2023), XIII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт – Петербург, 2023), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, 2023), VII Всероссийском научно – образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2024)

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования апробированы и внедрены в работу отделения диагностических и малоинвазивных технологий, а также отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «Клинической больницы №1» г. Смоленска.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 13 научных работ (полнотекстовых статей – 6, тезисов – 7), из которых 5 статей в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации, 2 патента на изобретение RU 2757525 Бюл. № 29 от 18.10.2021 – «Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым визуальным контроле», RU 2770783 Бюл. №12 от 21.04.2022 – «Способ увеличения количества тканевого и цитологического материала при вакуумной аспирационной биопсии». Издана глава в практическом руководстве для последипломной профессиональной переподготовки врачей «Эластография сдвиговых волн. Анализ клинических примеров» (2-е издание с дополнениями. – СИМК - 2022 г. – 468 с. – ISBN 987-5-91894-102-7).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 149 стандартных страницах компьютерного набора; состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов, собственных полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа содержит 64 рисунка и 21 таблицу. Список литературы представлен 241 источником, из которых 96 отечественных и 145 зарубежных.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1 Определение, эпидемиология, морфологические аспекты очаговых образований щитовидной железы

Заболевания ЩЖ занимают второе место по распространенности среди эндокринологических патологий и встречаются у 8 – 20% взрослого населения. По данным ВОЗ очаговой патологией ЩЖ страдают более 200 миллионов человек [10, 27, 31, 171]. Согласно данным Федерального эндокринологического научного центра на территории Российской Федерации (РФ) нет региона, где население не подвергалось риску развития йоддефицитных состояний, что является одной из причин развития нетоксического зоба. Распространённость тиреопатий связанных с йододефицитом в разных регионах России варьирует 5,2 – 70% [27, 52, 64, 65, 66].

Понятие узлового зоба включает в себя разные по морфологической структуре образования ЩЖ, которые могут быть представлены как узловым коллоидным зобом, фолликулярной аденомой, так и разными вариантами РЩЖ. Термин многоузловой зоба применяется при наличии двух и более образований в ЩЖ [10, 27, 33, 104].

Существует большое количество этиологических факторов развития узлового зоба, наиболее частой причиной является йодный дефицит. Формирование узлов оцениваются как инволютивные изменения на фоне хронического йодного дефицита. Дополнительным фактором риска развития доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ является воздействие ионизирующего излучения [27, 52, 65, 66]. Распространённость выявления признаков злокачественности в ранее облученных узлах ЩЖ находится в диапазоне от 20 до 50% [46, 47, 70].

Образования могут возникать на фоне неопухолевых заболеваний ЩЖ, например диффузного эндемического зоба, узлового и многоузлового коллоидного зоба, хронического аутоиммунного тиреоидита. Также невозможно исключить наличие в ЩЖ нескольких морфологических форм, таких как РЩЖ или аденом

[1,30, 47, 105, 183, 199, 210]. В структуре доброкачественных образований ЩЖ наиболее часто встречается коллоидный зоб, составляющий до 80%, доброкачественные фолликулярные образования определяются до 10 – 15% [27, 30, 52, 69].

Рак щитовидной железы – это злокачественное образование, формирующееся из железистого эпителия, которое состоит из фолликулярных или парафолликулярных клеток. Распространённость РЩЖ в мире составляет 1 – 5% среди всех онкологических патологий. Заболеваемость РЩЖ на территории РФ в 2021 году составила 6,14 на 100 тысяч населения. Средний возраст пациентов – 54 года [7, 33, 74, 91]. В настоящий момент, определяется рост выявления РЩЖ, что связано с развитием методов инструментальной диагностики. По данным исследования Howlader N. и соавторов, в период с 1975 по 2013 года в США выявление РЩЖ выросло на 211%. В исследовании Hoang J.K. и соавторов указывается о применении УЗИ ЩЖ как метода скрининга, что стало фактором 17,5 – кратного увеличения заболеваемости РЩЖ в Южной Корее с 1993 по 2011 года. [1, 2, 146, 189].

Основные различия РЩЖ определяются его морфологической структурой. Преимущественно он представлен высокодифференцированными формами, к которым относятся ПРЩЖ, ФРЩЖ [1, 30, 97, 104]. На долю ПРЩЖ приходится до 90% всех случаев РЩЖ [36, 56, 166, 182]. ФРЩЖ составляет в среднем от 5% до 15% случаев, и чаще встречается у женского пола. Существует разделение ФРЩЖ на широко инвазивную, минимально инвазивную и ангионвазивную формы. Последние две формы вызывают трудности не только в инструментальной, но в цитологической и гистологической диагностике, что оставляет данный тип РЩЖ наиболее сложным в диагностическом алгоритме. [2, 131, 149, 216].

Низкодифференцированный и анапластический РЩЖ являются наиболее агрессивными злокачественными образованиями. Для них характерно широкое распространенное поражение, что создает неблагоприятный прогноз для пациента. На долю данных образований приходится до 1 – 1,5% случаев [160, 230].

Отдельной формой является медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), возникающий из нейроэндокринных С – клеток. Он составляет от 2 до 5% случаев [2, 30, 112, 230]. В 20% случаев МРЦЖ встречается у пациентов с множественной эндокринной неоплазией (МЭН) 2 типа, поскольку почти у каждого пациента с МЭН 2А типа определяется либо гиперплазия С – клеток, либо МРЦЖ. У пациентов с МЭН 2В типа имеется 100% вероятность развития МРЦЖ, что послужило причиной к проведению тотальной тиреоидэктомии на 1 году жизни у пациентов данной группы [180].

Одной из сложностей в диагностике РЦЖ является наличие его у пациентов с многоузловым зобом, что затрудняет выявление онкологического процесса на ранней стадии развития. Наличие многоузлового зоба не снижает риск развития РЦЖ [110, 133, 199, 210]. В исследовании Frates М.С. с соавторами указывают на одинаковую распространенность РЦЖ при наличии одиночных очагов (14,8%) и пациентов с многоузловым зобом (14,9%) [133].

Попытка систематизировать образования ЩЖ в единую классификацию остается до сих пор невозможным, что связано с большим количеством нозологических форм, и разности их клинического течения. Согласно пересмотру Международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 2017), образования ЩЖ подразделяют на следующие категории: доброкачественные, злокачественные образования и опухоли неопределенного потенциала злокачественности [3, 7, 30, 171].

В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению дифференцированного РЦЖ [7] выделяют гистологическую классификацию и стадии распространения по TNM. Категория Т включает градации основанные на результатах роста и местного распространения образования; категория N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах; категория М характеризует наличие или отсутствие метастазов. Гистологическая классификация [3, 7, 171] включает 6 типов РЦЖ: папиллярный, фолликулярный, медуллярный, гюртлеклеточный, низкодифференцированный, анапластический.

Заболевания ЩЖ в Смоленской области имеют сложности в своевременной диагностике. Заболеваемость эндемичным зобом в периоде с 2014 по 2018 годы выросла с 54,4 до 86,0 случаев на 100 тысяч населения. При этом выявлено РЩЖ в период за 2018 год всего 44 случая. При этом летальность на первом году от установленного диагноза составляет 12,5%, что указывает на несвоевременность выявления патологии. Данные статистические показатели связаны с низкой обеспеченностью в регионе УЗ – аппаратами высокого и экспертного уровня, в связи с чем происходит упущение патологии на ранней стадии развития. Выполнение биопсии проводится только в городе Смоленске, вследствие чего образуются большие очереди на проведения процедуры, что также влияет на своевременное выявление онкологической патологии ЩЖ. На фоне указанных проблем необходимо учитывать возможность получения неинформативного (Bethesda 1) или неопределенного цитологического заключения (Bethesda 3), в случае которых необходимо проведение повторной ТАБ, что также затягивает возможность своевременного лечения. Данные особенности маршрутизации пациентов способствуют разработке технологии по увеличению количества получения цитологического материала во время проведения ТАБ, и снижающие риск получения ЛО и ЛП результатов, тем самым способствуя оптимальной сортировке пациентов в зависимости от полученных заключений.

Таким образом очаговая патология ЩЖ является достаточно распространенной медицинской проблемой, затрагивающей врачей многих специальностей (эндокринология, онкология, хирургия, лучевая диагностика). Множественная морфологическая вариация доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ приводит к частым пересмотрам клинических рекомендаций как на территории РФ, так и зарубежных медицинских сообществ. Однако большинство авторов соглашаются в едином, что своевременная диагностика РЩЖ, особенно в отношении микрокарцином ЩЖ, в значительной степени влияют на выбор дальнейшей лечебной тактики и прогноза пациента.

1.2 Клиническая и лабораторная диагностика очаговой патологии щитовидной железы

Первым этапом диагностики ЩЖ, на основании общероссийских рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба 2016 года, является пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов, оценка голосовой функции, сбор анамнеза для исключения факторов принадлежности к группе риска развития агрессивных форм РЩЖ, к которым относятся: семейный анамнез РЩЖ, облучение головы и шеи в анамнезе, дисфагия, дисфония, узловые образования ЩЖ выявленные при позитронно – эмиссионной томографии (ПЭТ), операции по поводу РЩЖ в анамнезе [8].

Образования ЩЖ не имеют специфической клинической картины. При достижении больших размеров образования возможно развитие симптоматики компрессионного синдрома, включающий появление жалоб на затруднение дыхания, глотания, а также определение визуального косметического дефекта на передней поверхности шеи [4, 6, 8, 27, 33, 47]. При наличии гормонпродуцирующих узлов (токсическая аденома) может быть клиническое проявление тиреотоксикоза [27].

Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации ВОЗ (2001 г.) рекомендована следующая классификация:

- 0-я (нулевая) степень – зоб нет (объем каждой доли не превышает объема дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого);
- 1-я степень – зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи;
- 2-я степень – зоб четко виден при нормальном положении шеи.

При выявлении у пациента образования ЩЖ показано определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и кальцитонина в крови. Концентрацию кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий (женщины – до 5 пг/мл, мужчины – до 12 пг/мл). [2, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 27, 65, 66, 84, 90, 112]

Повышение базального кальцитонина выше 100 пг/мл, является важным критерием в отношении МРЦЖ. При повышенном базальном уровне кальцитонина, но менее 100 пг/мл, показано проведение стимуляционного теста [2, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 27, 65, 66]. Уровень стимулированного кальцитонина менее 60 пг/мл считается нормальным, от 60 до 100 пг/мл требует повторного проведения теста через 6 месяцев. Уровень стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл также крайне подозрителен в отношении МРЦЖ.

В клинических рекомендациях European Thyroid Association (ETA) 2023 года указывается новые пороговые значения кальцитонина (до 30 пг/мл у женщин, до 34 пг/мл у мужчин). Дополнительно обсуждается ценность данного исследования как метода скрининга. В ходе исследования Constante G. и соавторов, указывается, что повышение уровня кальцитонина может быть связано с другими факторами, не связанные с ЩЖ, например хроническая почечная недостаточность, нейроэндокринные образования легких, гипергастринемией и другими. В связи с чем определение уровня кальцитонина необходимо в случаях выполнения хирургического или малоинвазивного лечение у пациентов с образованиями ЩЖ [127, 129].

При выявлении пониженного уровня ТТГ дополнительно осуществляется определение уровня свободного тироксина (св.Т4) и свободного трийодтиронина (св.Т3). При обнаружении повышенного ТТГ – уровня св.Т4 [2, 4, 7, 8, 66, 84]. Однако необходимо учитывать субклиническое течение гипотиреоза, характеризующийся повышением уровня ТТГ при нормальном уровне св.Т4. Причиной данного состояния являются аутоиммунные тиреоидопатии и вследствие хирургического лечения ЩЖ, которые зависят от объема оперативного вмешательства. При сохранении у пациентов 4 – 7 см³ тиреоидной ткани возможно развитие субклинического гипотиреоза [27, 66].

Определение тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) является чувствительным маркером в отношении дифференцированного РЦЖ при динамическом наблюдении пациентов в послеоперационном периоде. Дооперационное исследование не является целесообразным, поскольку ТГ

образуется в ответ на действие ТТГ, поэтому его применение как опухолевого маркера возможно после тиреоидэктомии. При определении ТГ на фоне отсутствия АТ к ТГ является достоверным признаком рецидива опухолевого процесса [2, 65, 66]. Концентрация ТГ в сыворотке крови составляет 1,4 – 78 нг/мл. Неуклонное снижение ТГ в послеоперационном периоде указывает на успешное хирургическое лечение. Проведение повторного определения ТГ необходимо не ранее 3 месяцев с момента последней лечебной процедуры. Повышение уровня ТГ более 0,5 нг/мл является показателем для дальнейшего обследования пациента.

В настоящий момент общепринятой системой стратификации риска злокачественности образований ЩЖ является классификация TI – RADS, но клиничко – лабораторные данные входят в необходимый комплекс исследования для определения показаний к проведению УЗИ ЩЖ [7, 14, 25, 27, 79, 83, 86, 148, 164].

1.3 Ультразвуковая диагностика очаговой патологии щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов

УЗИ является самым распространённым методом инструментальной диагностики ЩЖ и ее структурной патологии. Чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 69 – 100%, специфичность – 55 – 98%, диагностическая точность – 54 – 99% [12, 15, 26, 29, 47, 56, 72, 79, 82, 89, 102, 99, 124, 133, 144]. Основным показанием для УЗИ является изменение ЩЖ по данным клиничко – лабораторного исследования [4, 7, 8, 9, 25, 27, 33, 98].

Многими авторами определены наиболее характерные ультразвуковые признаки злокачественности образований ЩЖ в серошкальном режиме (В – режим), к которым относятся: гипоэхогенность, неровность контуров, неправильная форма, микрокальцинаты, отсутствие гипоэхогенного ободка [17, 25, 27, 37, 38, 42, 47, 67, 72, 81, 89, 124, 133, 148, 163]. Применение серошкальной эхографии является основным методом диагностики, точность которого достигает до 100% [27, 37, 38, 81, 89]. Однако чувствительность метода в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ недостаточна для применения его в практической деятельности в качестве

основного метода. В ходе многих исследований отмечено, что ультразвуковые режимы, которые оцениваются по отдельности, имеют плохую прогностическую ценность. При использовании в совокупности возможных режимов исследования увеличивается специфичность выявления РЦЖ [81, 133, 163]. Именно поэтому использование мультипараметрического УЗИ значительно повышает чувствительность и специфичность в отношении дифференциальной диагностики РЦЖ [54, 79, 83, 114].

Применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетической доплерографии (ЭД) с определением интранодулярной васкуляризации очагов является оптимальным маркером РЦЖ, его чувствительность находится в диапазоне 26,5 – 87,1%, а специфичность 43,4 – 94,3%. Это объясняется тем, что образования ЦЖ обладают способностью неоангиогенеза, которая является необходимым условием роста [26, 28, 38, 42, 67, 81]. Выделяют несколько типов васкуляризации очагов ЦЖ: аваскулярный, перинодулярный, интранодулярный, смешанный (пери- и интранодулярный). Смешанная и интранодулярная васкуляризация характерна для злокачественных образований [47, 81, 83, 126]. Определение васкуляризации на фоне имеющихся косвенных онкологических признаков в серошкальном режиме (гипоэхогенность, нечеткость контуров и наличие микрокальцинатов) является значительным признаком злокачественности [81, 119, 185, 231].

Ещё одной составляющей мультипараметрического УЗИ, которая используется в совокупности с В – режимом, является ультразвуковая эластография. При ультразвуковой эластографии происходит оценка жесткости тканей. Считается, что высокая жесткость очага более характерна для злокачественных образований [18, 59, 80, 96, 125, 126].

На данный момент используется несколько видов ультразвуковой эластографии применяемой в диагностике очаговой патологии ЦЖ: компрессионная эластография (SE) и эластография с использованием сдвиговых волн, к которой относится точечная эластография (pSWE) и двумерная эластография сдвиговых волн (2D - SWE).

В основе метода SE лежит качественная оценка жесткости исследуемых тканей. В рекомендациях Всемирной федерации ультразвука в медицине и биологии (WFUMB) предложено использование шкалы Tsukuba Elasticity Score, с оценкой очагов по пяти – или четырехбалльной системе. По пятибалльной шкале выделяются следующие типы: 1 – полностью мягкие узлы, 2 – в основном мягкие очаги, 3 – узел мягкий только по периферии, 4 – полностью жесткий узел, 5 – узел и окружающие ткани жесткие [126].

Дополнительным критерием для оценки злокачественности узла, согласно рекомендациям WFUMB, рассматривается коэффициент деформации (SR – strain ratio), характеризующий отношение жесткости узла к жесткости рядом неизменной паренхимы щитовидной железы. Пороговые значения $SR > 3,79$ имеют чувствительность – 97,8%, специфичность – 85,7% в отношении РЦЖ [126]. Данные пороговые значения подтверждаются многими исследованиями. Проведенный метаанализ Војунга и соавторов на 639 образованиях ЩЖ показал чувствительность – 92% и специфичность – 90% для РЦЖ [108]. В исследовании Santisani и соавторов проводилось мультипараметрическое УЗИ образований ЩЖ у 97 пациентов перед проведением операции на ЩЖ, чувствительность составила 97,3%, специфичность – 91,7% [114].

Применение 2D - SWE, основывается на определении скорости продвижения сдвиговых волн в тканях и определения жесткости этих тканей в кПа или м/с. Данный метод способствует решению некоторых сложностей исследования SE [18, 20, 59, 80, 108, 113, 114, 116, 125, 126, 132, 177, 184, 191, 201]. В отличие от SE 2D - SWE не является операторозависимым методом, а также имеет возможность количественного анализа эластических свойств тканей путем определения скорости сдвиговой волны или модуля Юнга [59, 80, 108, 126, 132, 177]. При применении pSWE оценивается скорость сдвиговой волны в выбранной зоне интереса, которая определяется в В - режиме. При 2D - SWE информация о жесткости ткани в области исследования картируется разными цветами: оттенки синего для более мягких тканей, оттенки оранжево – красной шкалы для более жестких тканей. Это позволяет более точно измерить и сравнить параметры

жесткости в различных участках исследуемого органа [20, 59, 80, 126, 191]. В исследовании F. Sebag проводилось 2D-SWE эластография у 93 пациентов, у 21 из которых был подтвержден РЦЖ, чувствительность составила 85,2%, специфичность – 93,9% [204]. Позднее J.B. Veugrières подтвердил полученные результаты, проведенные у 148 пациентов с 297 образованиями ЩЖ, 35 из которых, были злокачественными, чувствительность составила 97% [225]. В ходе работы Паршина В.С. и соавторов при измерении 182 участков неизменной паренхимы ЩЖ медиана составила 15,6 кПа (6,59 – 29,72 кПа). Для доброкачественных очагов ЩЖ медиана составила 20,18 кПа (3,60 – 81,31 кПа), для злокачественных образований 112,92 кПа (13,45 – 196,14 кПа) [59]. В исследовании Lyshchik A. изучая жесткость паренхимы ЩЖ и различных образований ЩЖ *ex vivo*, обнаружил разницу между ПРЦЖ ($63,3 \pm 36,8$ кПа) и неизменной паренхимой ЩЖ ($10 \pm 4,2$ кПа) [173]. В многих исследованиях средние показатели жесткости неизменной паренхимы ЩЖ варьирует от 10 до 40 кПа [18, 20, 53, 80, 83, 177].

Ряд авторов указывают на ограничения отдельных разновидностей эластографии сдвиговых волн, получение возможных артефактов [20, 53, 59, 80, 108, 177]. Среди ограничений в применении 2D – SWE и pSWE при исследовании ЩЖ является многоузловое поражение ЩЖ [80, 108, 191, 201]. В работе J. Wojunga и соавторов проводилась эластография ЩЖ с использованием pSWE у 138 пациентов, 21 из них с РЦЖ с размером узлов более 5 мм. Средняя скорость поперечной волны для здоровой паренхимы составляла 1,76 м/с, для доброкачественных узлов 1,90 м/с и 2,69 м/с, для РЦЖ, при сравнении с SE диагностическая точность существенно не отличалась [107]. В рекомендациях WFUMB указывается, что эластография не должна заменять ультразвуковое исследование в В – режиме и при низкой жесткости узла невозможно понизить категорию TI – RADS [126].

Также одной из дополнительных методик определения васкуляризации образований ЩЖ является использование УЗИ с контрастным усилением (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS). Контраст усиленное ультразвуковое исследование

(КУУЗИ) характеризуется внутривенным введением ультразвукового контрастного препарата с возможностью оценки васкуляризации органов и очаговых изменений [76, 81, 82]. Впервые КУУЗИ ЩЖ было проведено с целью дифференциальной диагностики РЩЖ, доброкачественных узлов и фолликулярных аденом в начале XXI века. Ученые пришли к выводу, что КУУЗИ улучшает визуализацию образований ЩЖ размером 5 – 10 мм [76, 81].

На сегодняшний день применение ультразвуковых контрастных препаратов разрешено в 70 странах мира. Наиболее применяемые из них препарат «SonoVue» [76, 81]. Многими авторами указывается, что КУУЗИ повышает специфичность до 84,6% и чувствительность до 91,9% в диагностике РЩЖ [76, 81]. По характеру накопления контрастного препарата в образованиях ЩЖ выделяют несколько типов: с однородным контрастным усилением; с неоднородным контрастным усилением; с периферическим кольцевидным контрастным усилением; без контрастного усиления [165, 168, 174, 236].

Доброкачественные образования ЩЖ могут иметь все типы контрастного усиления, но чаще всего встречается периферическое кольцевидное накопление контрастного препарата (чувствительность – 83%, специфичность – 94,1%) [76, 81, 165]. Злокачественным образованиям ЩЖ соответствует однородное, неоднородное и кольцевидное контрастное усиление. При этом неоднородное контрастное усиление является специфичным признаком злокачественности образования (чувствительность – 88,2%, специфичность – 92,5%) [76, 174, 165].

УЗИ лимфатических узлов шеи является обязательной составляющей протокола УЗИ ЩЖ. Частота метастазирования в шейные лимфатические узлы при ПРЩЖ достигает 60 – 70% [58, 57, 60, 186]. В исследовании M.R. Machado и соавторов, при оценке 1196 лимфатических узлов у 118 пациентов перед проведением тиреоидэктомии указывается, что чувствительность составляет 96,4%, специфичность 85,7%, эффективность 91% [175]. При УЗИ регионарных лимфатических узлов оцениваются следующие параметры: размер (оценивается переднезадний размер, который для всех шейных лимфатических узлов, кроме II уровня фасциально-клетчаточного пространства шеи (поднижнечелюстная зона),

составляет не более 0,6 см, для II уровня – не более 0,8 см), соотношение длинной и короткой осей, наличие/отсутствие ворот, кистозные изменения, наличие или отсутствие микрокальцинатов, васкуляризация, эхогенность [58, 186]. Основными признаками метастатического поражения лимфатического узла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая или смешанная васкуляризация, сходство ткани лимфатического узла с тканью ЩЖ, закругленность контуров, нарушение корково – медуллярной дифференцировки [58, 57, 60].

1.4 Инструментальная диагностика заболеваний щитовидной железы

В настоящее время с целью определения функциональной активности очага ЩЖ используется сцинтиграфия с применением радиоактивного йода (I^{123}, I^{131}) или ^{99m}Tc -пертехнетата [70, 71, 85, 128]. При определении функциональной активности все очаги подразделяются на «горячие» (накопление радиофармпрепарата (РФП) выше окружающей паренхимы), изофункциональные (интенсивность накопления РФП не отличается от окружающей паренхимы ЩЖ), и «холодные» (накопление РФП в узле меньше, чем в паренхиме ЩЖ) [71, 85].

С целью онкологической настороженности «горячие» узлы не представляют большого интереса, поскольку выявление злокачественной природы у таких узлов по данным литературы достаточно низок и составляет до 2,7%. При «холодных» узлах частота выявления РЩЖ по данным разных исследований достигает до 25% [70, 85, 106]. По данным Belfiore A. и соавторов при гистологической оценке прооперированных 5637 пациентов с «холодными» очагами ЩЖ, частота злокачественных образований составляла 4,6%. При этом частота выявления РЩЖ у пациентов с одиночным очагом и у пациентов с множественными очагами практически не отличались [106].

В диагностических исследованиях наиболее часто используется ^{99m}Tc -пертехнетат. Чувствительность сцинтиграфии с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата составляет – 91% [70]. Данный РФП обладает коротким периодом

полураспада (6 часов) и его незначительное поглощение в ЩЖ способствует низкой лучевой нагрузке. Однако вследствие быстрой диффузии изотопа в паренхиме ЩЖ он не используется с целью выявления субстернальных и внутригрудных метастазов.

Для лечебного воздействия при РЩЖ используется I^{131} с периодом полураспада 8,04 дней. Радиойодтерапия при патологии ЩЖ основана на механизме транспорта I^{131} в фолликулярный эпителий ЩЖ. Из – за способности клеток ЩЖ, а также дифференцированных образований ЩЖ и метастазов избирательно поглощать йод его концентрация в этих тканях получается значительно больше, чем в остальных системах организма. При этом I^{131} оказывает разрушающее действие вызванное бета – частицами при распаде которых 90% энергии поглощается тканями в пределах 1 – 2 мм, что вызывает ограниченное воздействие в пределах тканей активно накапливающих I^{131} [32, 39, 67]. Основными показаниями к проведению радиойодтерапии являются диффузный токсический зоб, токсическая аденома ЩЖ, ФРЩЖ и ПРЩЖ, регионарные и отдаленные метастазы. Все указанные показания преследуют следующие цели: разрушение остаточной тироидной ткани и опухоли после оперативного лечения или при невозможности проведения оперативного лечения, удаления субстрата, синтезирующего тиреоглобулин, обнаружение с последующим лечением метастазов.

Применение радиойодтерапии значительно увеличивает продолжительность жизни у пациентов с РЩЖ, особенно при наличии отдаленных метастазов, которые являются основной причиной смерти. Пятилетняя выживаемость больных, у которых метастазы способны накапливать I^{131} с достижением полной ремиссии, составляет 96 %, десятилетняя – 93 % [32, 35, 39, 71]. Кроме того, доказан эффект радиойодтерапии в качестве комбинированного метода после проведения хирургического лечения, что сильно снижает риск развития рецидива заболевания [71].

Проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) шеи и грудной клетки с контрастным усилением рекомендовано выполнять при

предположении загрудинного расположения узлов ЩЖ, неподвижности опухоли или наличия измененных регионарных лимфатических узлов по данным УЗИ [7, 11, 12, 67, 94]. Также рекомендовано выполнение МСКТ для верификации рецидива опухоли и остаточной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии. Диапазон сканирования устанавливается от основания черепа до верхнего средостения с толщиной среза 2 -3 [7, 11, 12, 67, 94]. При сочетании КТ с УЗИ улучшается обнаружение метастазов лимфатических узлов [163]. Однако МСКТ позволяет обнаружить метастазы в лимфатических узлах в отделах, визуализация которых на УЗИ затруднена, к которым относятся средостение и заглочная область, что также влияет на тактику ведения пациента [7, 12, 67,].

Применение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), объединённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), представляет собой гибридный метод диагностики, позволяющий определять, как функциональную составляющую органа или зоны исследования, так и его анатомическую структуру. Применение ПЭТ или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в основном нацелено на определение рецидива РЩЖ или поиска метастазов и используется в качестве дополнительного метода совместно с УЗИ и ТАБ ЩЖ [162].

1.5 Тонкоигольная аспирационная биопсия при очаговой патологии щитовидной железы

ТАБ является «золотым» стандартом среди методов дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ. По данным многочисленных исследований ТАБ обладает достаточно высокой чувствительностью 65 – 98% и специфичностью 47 – 100%, кроме того выполнение манипуляции не требует госпитализации и специальной подготовки пациента [6, 27, 75, 95, 97].

Однако ТАБ является инвазивным методом, что связано с риском возникновения возможных осложнений таких как подкожные гематомы, кровоизлияние в области очага, перфорация крупных сосудов с развитием межмышечной гематомы, приводящая к сдавлению трахеи и возвратных нервов, локальная болезненность после манипуляции [27, 47, 105]. В связи с этим она не

является методом скрининга. Кроме того, имеется большой диапазон чувствительности и специфичности исследования, а также возможность получения ЛП результатов, составляющие 1 – 7,7%, и ЛО результатов до 0,5 – 11,5%, но многими авторами указываются более худшие результаты [27, 47, 105, 149]. В исследовании Machała E. и соавторов выполнен анализ 1262 ТАБ образований ЩЖ с последующей послеоперационной гистологической верификацией, где ЛО результаты составляют до 39,72%, при этом ЛП результаты не отклоняются от других исследований и составляют 1,95% [176]. Такая разница обусловлена следующими причинами: опыт врача, проводящего манипуляцию, дислокация иглы из зоны интереса во время забора материала, нарушение приготовления цитологического материала, особенности морфологической структуры образования ЩЖ [193, 218, 221, 226, 241].

Одной из сложностей получения материала связана с наличием у пациентов множества узлов. В работе Gandolfi P. и соавторов указывается, что многоузловой зоб не следует рассматривать как показатель вероятного доброкачественного течения заболевания. Проведенный ретроспективный анализ 81 пациента, прооперированных по поводу многоузлового зоба обнаружил у 13,7% пациентов карциномы [134]. Также одним из отрицательных критериев использования ТАБ в качестве скрининга связано с финансовыми расходами [116, 118, 141, 214]. Большинство авторов согласны в том, что финансовые расходы оправданы в случаях ранней диагностики ПРЩЖ. В следующем исследовании Machała E. характеризует ТАБ как быстрый, надежный, минимально инвазивный и экономически эффективный метод. Одним из главных преимуществ ТАБ является возможность проведения манипуляции в амбулаторных условиях. Согласно многим исследованиям, применение ТАБ привело к существенному сокращению числа операций у пациентов с образованиями ЩЖ, и с другой стороны это способствовало увеличению процента оперированных злокачественных образований [149, 151, 199, 206, 218].

На территории РФ согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года показаниями к

проведению ТАБ являются образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре, при наличии категории EU – TIRADS 3 и выше. При образованиях размером менее 1 см возможно проведение ТАБ, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ (уровень кальцитонина более 100 пг/мл, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов, облучение головы и шеи в анамнезе, семейный анамнез РЩЖ, паралич голосовой складки, узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ, пациенты моложе 20 лет, изменение ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения) [7].

Для снижения процента ЛП, ЛО и неинформативных результатов ТАБ разрабатываются способы модифицирования забора клеточного материала с помощью отрицательного давления. Данные разработки нашли свое применение при биопсии образований молочной железы. Использование биопсии со вспомогательным вакуумом позволяет при однократном его введении получать больший объем гистологического материала, что существенно повышает качество диагностики. Данная методика дает возможность избежать хирургических вмешательств у 63 – 71% женщин с категориями BI – RADS 3,4 [27, 34]. Однако применение вакуумной биопсии нашло своё применение и при образованиях ЩЖ.

В 2007 году в Национальном институте рака США была впервые предложена классификация цитологических заключений при ТАБ ЩЖ [1, 2]. В 2009 году впервые опубликована статья, а в 2010 году вышел цитологический журнал, посвященный данной классификации [100]. В дальнейшем были пересмотры классификации с последующим внесением в нее поправок. Последний пересмотр классификации Bethesda был в 2017 году, основные изменения которой коснулись с обновлением данных о риске злокачественности образований и дальнейшей тактикой ведения пациентов, а также введены рекомендации по проведению молекулярно – генетического исследования [101].

Согласно системе классификации Bethesda (TBSRTC) весь пункционный материал разделен на 6 четких диагностических категорий, каждая из которых характеризует свой риск злокачественности, колеблющийся в диапазоне от 0-3% в

категории «доброкачественные изменения» до 100% в категории «злокачественные новообразования». Система классификации Bethesda для цитопатологии ЩЖ 2017 включает в себя следующие цитологические группы:

- Bethesda 1 – неинформативная, риск злокачественности 5 – 10%;
- Bethesda 2 – доброкачественная, риск злокачественности 0 – 3%;
- Bethesda 3 – атипия неясного значения/фолликулярное поражение неясного значения, риск злокачественности 10 – 30%;
- Bethesda 4 – фолликулярная опухоль/ подозрение на фолликулярную опухоль, риск злокачественности 25 – 40%;
- Bethesda 5 – подозрение на злокачественность, риск злокачественности 50 – 75%;
- Bethesda 6 – злокачественная, риск злокачественности 97 – 99%

В ходе исследования S. Garg и соавторы провели оценку эффективности системы Bethesda, где чувствительность составила 88,31%, специфичность – 84,31% [135]. Также в уже указанной ранее работе Machała E. и соавторов помимо показателей ЛП и ЛО результатов описывается чувствительность 60,28% и специфичность 98,05% метода [176]. Определяемый диапазон чувствительности и специфичности указывает о сложности диагностики связанной с опытом врача – цитолога, правильностью окраски материала и качества полученного цитологического материала [2, 55, 122, 130, 206, 214].

Согласно классификации Bethesda 2017 показаниями для проведения генетического тестирования являются атипия неясного значения и фолликулярная неоплазия (Bethesda III, IV), такие же показатели прописаны и в отечественных клинических рекомендациях с добавлением V группы по Bethesda [122]. В настоящее время рекомендуется исследование на BRAF, RET/PTC, PAX8/PPRG, также рассматриваются мутации RAS. BRAF является серин – треонин – киназой, активируя RAS, активирует MEK и последующие эффекторы MARK – пути. Точечные мутации BRAF выявляются до 67% случаев ПРЩЖ [121, 152, 153, 156, 157, 169, 222]. При проведении метанализа Nikiforov Y.E. и соавторы включили 18 исследований, где из 2766 образцов ТАБ выявили 581 точечную мутацию BRAF,

из них у 580 образцов выявлен ПРЦЖ. Также в ходе нескольких исследований выявлено, что до 39% образцов неясного цитологического материала определяются точечные мутации BRAF [187, 188]. Ген RET, участвует в кодировке рецепторной тирозинкиназе обнаруживается до 20% случаев ПРЦЖ [156, 157], и до 50% случаев МРЦЖ [151]. RAS – гены являются протоонкогенами и отвечают за кодировку цитоплазматических белков, которые участвуют в передаче сигнала от рецепторов фактора роста. Мутации данного гена чаще всего обнаруживаются в фолликулярных клетках образований ЩЖ (до 50% ФРЦЖ, до 20% фолликулярных аденом) [153].

Таким образом молекулярно – генетические исследования имеют большое значение в ранней диагностике РЦЖ, но на данный момент имеют ряд недостатков. В первую очередь это стоимость самого исследования из – за чего выполнение исследования в провинциальных городских больницах затруднена, а также одним из источников материала является цитологический, что возвращает работу в сторону качественного забора клеточного материала.

1.6 Направления мультидисциплинарного подхода к диагностике заболеваний щитовидной железы в многопрофильном стационаре

Постепенно разными медицинскими сообществами внедряются новые системы стратификации злокачественности очаговой патологии различных органов: BI – RADS, TI – RADS, PI – RADS, Li-RADS и другие. Система стратификации признаков злокачественности очагов ЩЖ TI – RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) предложена в 2009 году Horvath E. и соавторами с целью определения необходимости выполнения ТАБ образований ЩЖ по результатам УЗИ [13, 14, 88, 89, 147, 148]. За последние десятилетия было сделано большое количество модификаций системы разными медицинскими сообществами, включая и отечественных ученых. На данный момент самые популярные из них: ACR TI – RADS, EU – TIRADS, K – TIRADS. Отличительной особенностью TI – RADS разработанной Американской ассоциацией радиологов (ACR TI – RADS) является создание балловой системы за «подозрительные»

признаки, сумма баллов определяет категорию TI – RADS (TI – RADS 1: доброкачественный – 0 баллов, TI – RADS 2: нет подозрения на малигнизацию – 2 балла, TI – RADS 3: незначительное подозрение на малигнизацию – 3 балла, TI – RADS 4: умеренное подозрение на малигнизацию – 4-6 баллов, TI – RADS 5: серьезное подозрение на малигнизацию – 7 баллов и выше). Кроме того, были рекомендованы интервалы проведения УЗИ ЩЖ в динамике при TI – RADS 3 повторные УЗИ через 1, 3 и 5 лет, TI – RADS 4 УЗИ через 1, 2, 3 и 5 лет, TI – RADS 5 повторные УЗИ следует выполнять каждый год в течение 5 лет [13, 41, 85, 90, 123, 203, 220].

Ещё одной из наиболее распространенных классификаций является европейская версия (EU - TIRADS). Особенностью данной классификации является отображение риска злокачественности за счёт определения качественных признаков злокачественности очага, определяемых в В – режиме. К данным признакам относятся вертикальная ориентация, неровные, нечеткие контуры, солидные очаги, гипозоногенная структура, наличие включений в виде микрокальцинатов. Риск злокачественности очага выражается в процентах и зависит от поставленной категории: EU – TIRADS 1 (нормальная паренхима щитовидной железы), EU – TIRADS 2 (доброкачественное образование, вероятность малигнизации 0%), EU – TIRADS 3 (образование низкого уровня злокачественности, вероятность малигнизации 2 – 4%), EU – TIRADS 4 (образование среднего риска злокачественности, вероятность малигнизации 6 – 17%), EU – TIRADS 5 (образование высокого риска злокачественности, вероятность малигнизации 26 – 87%).

В проспективном исследовании G. Grani оценивались признанные международным обществом классификации TI – RADS (ACR TI – RADS, EU TI – RADS, K - TIRADS) для определения уменьшения количества необоснованных биопсий. В итоге применение стратификационных систем уменьшило бы количество выполняемых биопсий с 17,1 до 53,4% [138]. M.Sahin и соавторы при сравнении ACR TI – RADS и рекомендаций American Thyroid Association (ATA), указывают, что чувствительность и специфичность TI – RADS составляет 76% и

97,5% соответственно [202]. Однако в исследовании F. Magri и соавторов при сравнении EU - TIRADS и ACR TI – RADS, где производилась оценка 304 узла ЩЖ с последующим выполнением тиреоидэктомии, указывалось, что в 31 и 16 случаях РЩЖ были пропущены по шкалам ACR TI – RADS и EU - TIRADS соответственно [177]. Данная разница определяется в первую очередь размером узлов подлежащим проведению ТАБ в зависимости от категории TI – RADS.

В 2011 году Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) опубликовало рекомендации по лечению образований ЩЖ, в которые входила собственная система стратификации риска малигнизации узлов (K – TIRADS) [140]. В 2016 году она была одобрена KSThR и Корейской тиреоидной ассоциацией [209] и в январе 2021 года была создана рабочая группа для последнего пересмотра рекомендаций. По сравнению с K – TIRADS 2016 года, K – TIRADS 2021 имеет минимальные различия в структуре и предполагаемом риске злокачественности, которая ориентируется на три УЗ – признака: наличие микрокальцинатов, вертикальная ориентация, неровные края. Данные признаки играют ключевую роль в определении категории K – TIRADS, но в самой классификации учитываются общепринятые УЗ – признаки (солидный компонент, выраженная гипоэхогенность) [81, 82, 136, 140, 142, 200, 202].

При многоцентровом ретроспективном исследовании Chung S.R. с соавторами показали, что пороговый размер биопсии образований от 1,5 см по K – TIRADS 2021 имели чувствительность 76,1%, специфичность 50,2% [120]. При этом K – TIRADS имеет более высокую чувствительность при обнаружении крупных злокачественных образований по сравнению с ACR TIRADS – 98,0 и 89,7% соответственно [140].

Каждое медицинское сообщество пытается оптимизировать классификацию TI – RADS под условия страны в которой проживает население, поэтому отечественными учеными в 2017 году была предложена модель собственной версии TI – RADS. Основная принципиальная разница между классификациями остальных медицинских сообществ и отечественной является отсутствие показаний для проведения ТАБ у пациентов с 3 категорией. При сравнении

Российской TI – RADS с EU – TIRADS показатели чувствительности первой оказались выше и составили 94,2% и 91,0% соответственно. При этом специфичность находится на одном уровне – 93% [86, 87, 88]. Однако Российская версия TI – RADS находится на стадии разработки. В настоящее время согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года в практической деятельности предложено использовать EU TI – RADS.

В 2023 году были выпущены рекомендации по клинической практике лечения узлов щитовидной железы разработанные ЕТА с предоставлением обновленной классификацией EU – TIRADS 2023. В данных рекомендациях представлены изменения подхода к диагностике и определению показаний к проведению ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ. При подозрении на наличие очаговой патологии ЩЖ УЗИ необходимо расширить зону исследования до области всей шеи (центральные и латеральные отделы). В случае многоузлового зоба необходимо описание всех очагов с подозрительными признаками. Использование эластографии, доплеровских методов исследования и КУУЗИ рассматриваются как вспомогательные методы. В настоящий момент, несмотря на развитие инструментальных методов диагностики, постановка категории EU – TIRADS определяется только по данным В – режима, остальные методы носят дополнительный характер, а ТАБ остается основным методом диагностики очагов ЩЖ, однако в значительной мере пересмотрены показания к ее проведению, а также динамическое наблюдения за очагами ЩЖ. Выполнение ТАБ определяется наличием клинической картины, лабораторных показателей и категорией EU TI – RADS по данным УЗИ. Размеры очагов в совокупности с категорией EU – TIRADS определяют необходимость биопсии и основываются на следующих значениях: EU – TIRADS 5 – очаги более 10 мм, EU – TIRADS 4 – очаги более 15 мм, EU – TIRADS 3 – очаги более 20 мм. В случае неинформативного заключения (Bethesda 1) или неопределенного цитологического заключения (Bethesda 3), а также несоответствия между данными УЗИ (категорией EU – TIRADS) и полученными цитологическими данными необходимо проведение повторной ТАБ.

Кроме того, значительно изменилась тактика динамического наблюдения за пациентами с очагами ЩЖ:

- EU - TIRADS 2:
 - 5-10 мм: дальнейшее наблюдение не требуется;
 - >10 мм: повторная оценка узла через 3-5 лет;
- EU - TIRADS 3 (<20 мм):
 - 5-10 мм: дальнейшее наблюдение не требуется;
 - 10-20 мм: повторная оценка узелка через 3-5 лет;
- EU - TIRADS 4 (<15 мм):
 - Повторная оценка узла через 1 год;
- EU - TIRADS 5 (<10 мм):
 - Повторная оценка узла каждые 6-12 месяцев.

Пересмотр последних европейских рекомендаций изменил показания к проведению биопсии, усилил роль УЗИ в определении тактики пациента, но ТАБ остается основным методом дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ [129].

В настоящий момент оптимизация диагностической и лечебной службы заболеваний ЩЖ в многопрофильном стационаре остается актуальной. Необходимо индивидуализировать маршрутизацию пациента с учетом диагноза, определяющего хирургическую или терапевтическую тактику, где центральным звеном алгоритма является диагностическая служба многопрофильного стационара. Оптимальной моделью является сочетание одним специалистом навыков диагностического поиска как неинвазивного плана, так и с применением миниинвазивным вмешательств. Этому и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

В период с 2021 по 2023 года на клинической базе проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России и отделения диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска выполнено 197 v – ТАБ пациентам с очаговой патологией ЩЖ. Контрольная группа составила 134 человека, которым проводилась рутинная ТАБ. Все пациенты были разделены на следующие группы и подгруппы (табл. 1):

Таблица 1. Распределение пациентов контрольной и основной групп по полу и возрасту.

Категории		Группа пациентов		
		Женский пол	Мужской пол	Возраст
		Абс. (%)	Абс. (%)	Me (Q1 – Q3)
Контрольная группа: пациенты, которым выполнялась ТАБ (n=134)		121 (90,3)	13 (9,7)	53 (42 – 64)
Основная группа: пациенты, которым выполнялась v - ТАБ (n=197)	Подгруппа 1: впервые выявленные очаги ЩЖ (n=142)	131 (92,3)	11 (7,7)	59 (50 – 68)
	Подгруппа 2: рекомендовано выполнение биопсии в ходе	46 (83,6)	9 (16,4)	58 (44 – 66)

	динамического наблюдения (n=55)			
	Итого	178 (90,4)	19 (9,6)	59 (48 – 69)
Всего (n = 331)		299 (90,3)	32 (9,7)	56 (45 – 66)

Медиана возраста пациентов обеих групп составила 56 лет. Медиана возраста контрольной группы составила 53 года, основной группы – 59 лет. По гендерному признаку в обеих группах преобладал женский пол. В контрольной группе женский пол составил 121 (90,3%) пациенток, в основной группе – 178 (90,4%) пациенток.

Критериями включения в исследование в качестве основной группы являлось:

- 1) Пациенты с впервые выявленным образованием ЩЖ, по данным УЗИ, с категорией EU - TIRADS 4, 5;
- 2) Пациенты, ранее имевшие образования ЩЖ, но в ходе динамического наблюдения категория EU – TIRADS повышалась до 4 и выше;
- 3) Пациенты с многоузловым зобом, с выбором зоны биопсии из другого образования ЩЖ;
- 4) Пациенты с неинформативным цитологическим заключением (Bethesda 1) после проведения ТАБ;
- 5) Пациенты с неоднозначным цитологическим заключением (Bethesda 3) после проведения ТАБ;
- 6) Наличие информированного добровольного согласия на проведение исследования.

Критериями исключения из исследования в качестве основной группы были:

- 1) Пациенты с образованиями ЩЖ, которые оценивались при УЗИ как EU – TIRADS 2;
- 2) Пациенты, которым в ходе динамического наблюдения категория EU – TIRADS понижалась до 2;

- 3) Пациенты с ранее пунктированными очагами, имеющие цитологическое заключение Bethesda 2;
- 4) Наличие у пациента диффузной патологии ЩЖ, ранее принятой за очаговую патологию (псевдоузловая форма аутоиммунного тиреоидита);
- 5) Отсутствие информированного добровольного согласия на проведение исследования.

Все пациенты проходили обследование по единому диагностическому алгоритму согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению узлового зоба у взрослых 2016 года.

Основной группе пациентов проводилось комплексное обследование включающее: пальпацию ЩЖ и лимфатических узлов шеи, лабораторные исследования (уровень кальцитонина, ТТГ, Т3св., Т4св., АТ – ТПО, атТТГр, ТГ), мультипараметрическое УЗИ ЩЖ (В – режим, ЦДК, SE, 2D – SWE), выполнение v – ТАБ. У пациентов, проходивших ранее хирургическое лечение УЗИ проводилось с целью выявления участков тиреоидной ткани с дополнительным определением уровня ТГ в качестве маркера рецидивного процесса.

Контрольную группу составили пациенты с очаговой патологией ЩЖ, которые обследованы в том же объеме, что и пациенты основной группы за исключением проведения v – ТАБ. Пациентам контрольной группы проводилась рутинная ТАБ очагов ЩЖ, по методике «Free Hand», одноразовым шприцом типа LUER объемом 10 мл с иглой 21G. Контрольную группу составили 134 пациента, из них 28 (20,9%) человек с единичным образованием ЩЖ, 106 (79,1%) пациентов с многоузловым зобом. В основной группе находилось 197 пациентов, из них 90 (45,7%) пациенты с единичными очагами, 107 (54,3%) пациентов с многоузловым зобом. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

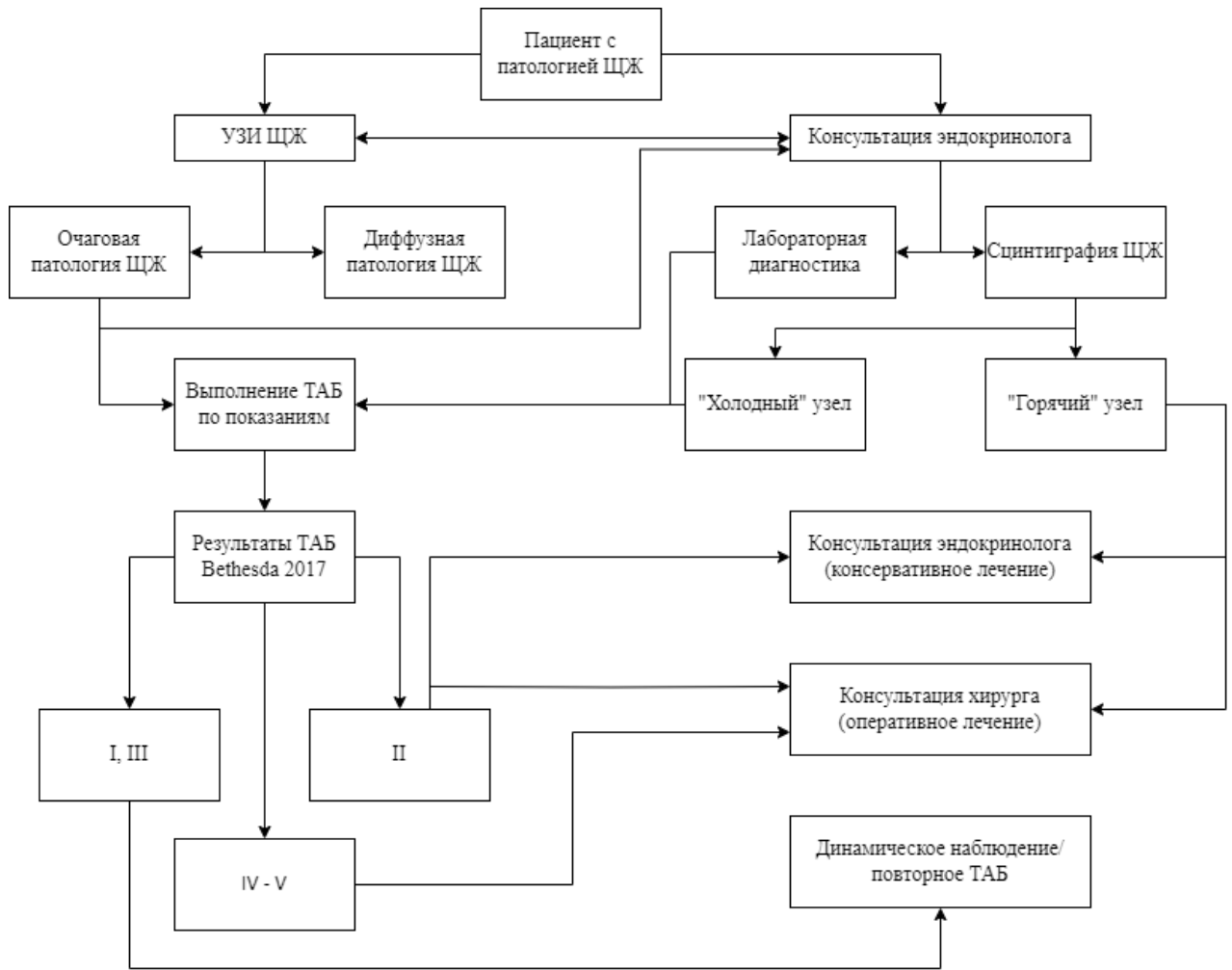


Рисунок 1. Дизайн исследования пациентов с очаговой патологией ЩЖ.

Все пациенты обеих групп проходили наблюдение после проведения ТАБ и v – ТАБ в виде динамического УЗИ ЩЖ с временным периодом: сразу после проведения биопсии, 1 час, 3 дня, 3 месяца. Исключение составили пациенты, которым по данным цитологического заключения Bethesda 4,5 выполнялось оперативное лечение.

Все пациенты контрольной и основной групп проходили лабораторное исследование гормонов ЩЖ (ТТГ, Т4 св., Т3 св.), а также с целью выявления диффузной патологии ЩЖ выполнялось определение антител к ТПО (АТ – ТПО). В основную (n = 31) и контрольную (n = 11) группы входили пациенты с наличием диффузных изменений ЩЖ имеющие ультразвуковые признаки образований ЩЖ с необходимостью дальнейшей цитологической верификации. Пациенты данной нозологической группы проходили дополнительное

лабораторное исследование с определением, антител к ТТГ рецепторам (атТТГр). В качестве онкологического маркера всем пациентам выполнялось определение уровня кальцитонина.

В ходе исследования 34 пациентам при определении высокого риска злокачественности по результатам цитологического исследования (Bethesda 4 и выше) или доброкачественные образования (Bethesda 2), но при наличии клинических показаний (большой объем очагового образование с развитием компрессионного синдрома или косметического дефекта на передней поверхности шеи) выполнено хирургическое вмешательство разного объема, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Объем оперативного вмешательства в клинических группах

Объем оперативного вмешательства	Основная группа	Контрольная группа
	Абс. (%)	Абс. (%)
Гемитиреоидэктомия	15 (78,9)	4 (21,1)
Тиреоидэктомия	12 (75,0)	4 (25,0)

Наибольшее количество оперативных вмешательств выполнено у пациентов основной группы – 27 (13,7%).

Среди морфологических форм ЗНО ЩЖ наиболее часто встречался ПРЩЖ – 10 (5,1%) основной и 2 (1,5%) пациентов контрольной групп, ФРЩЖ определен у 1 (0,5%) пациента основной группы, МРЩЖ выявлен у 2 (1,5%) пациентов основной группы. Злокачественные образования наиболее часто встречались в возрастном промежутке 55 - 62 года, чаще у женского пола.

Распространенность злокачественных образований описывалась согласно классификации TNM 8. Отдаленных метастазов при РЩЖ во всей выборке не определялось. Наиболее часто встречался ПРЩЖ: T1 – 11 случаев, T2 – 1 случай. Метастазы в регионарные лимфатические узлы определялись при МРЩЖ: N1 – 1 случай.

В зависимости от цитологического заключения по Bethesda 2017 был выстроен дальнейшим алгоритм действий. В результате сравнения Bethesda в зависимости от группы пациентов, были получены статистически значимые различия ($p = 0,008$). При интерпретации цитологического материала у 100 (74,6%) пациентов контрольной группы и 161 (81,7%) основной группы выставлена категория Bethesda 2, что способствовало переводу пациентов на следующий этап исследования. Пациентам с категорией Bethesda 1 и 3 проводилась повторная биопсия образования ЩЖ. Основная группа пациентов с категорией Bethesda 1 составила 13 (6,6%), Bethesda 3 – 4 (2,0%) пациентов. Пациенты контрольной группы 18 (13,4%) и 7 (5,2%) соответственно.

Всем пациентам основной и контрольной групп при мультипараметрическом УЗИ имевших очаги менее 1 см в диаметре с категорией TI – RADS 3 проводилось динамическое УЗИ через 12 месяцев. Определялось снижение категории до TI – RADS 2 у 18 пациентов, что привело к исключению их из исследования, у 18 пациентов определялось повышение категории до TI – RADS 4, что привело к включению 12 пациентов в основную группу, и 6 пациентов в контрольную.

2.2. Лучевая диагностика очаговой патологии щитовидной железы

Пациентам контрольной и основной групп, 12 (8,9%) и 20 (10,2%) соответственно, при подозрении за грудиного расположения очагов, входящих в зону интереса для проведения биопсии, выполнялась МСКТ шеи для определения анатомического расположения очагов и подтверждения за грудиного расположения зоба. Всем пациентам проводилось исследование на мультиспиральном компьютерном томографе GE Revolution EVO 64 среза с толщиной среза 0,625 мм. Все исследования выполнялись в соответствии с клиническими рекомендациями по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года и диагностике, и лечению узлового зоба у взрослых 2016 года. Визуализация за грудиного зоба представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. МСКТ ОГК и шеи наличием за груди́нного расположения узлового зоба

В ходе исследования 70 (52,2%) пациентам контрольной группы и 109 (55,3%) пациентам основной группы выполнялась сцинтиграфия ЩЖ с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с расположенным над шеей детектором гамма – камеры, в неподвижном положении в течение 20 минут после введения РФП с последующей оценкой функционального состояния ЩЖ с помощью индекса захвата РФП. Все образования ЩЖ классифицировались на три категории, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Функциональная активность очагов в зависимости от накопления РФП

Накопление РФП	Контрольная группа	Основная группа
	Абс. (%)	Абс. (%)
«Горячие» очаги	13 (9,7)	22 (9,6)
Изофункциональные очаги	1 (0,7)	8 (4,1)
«Холодные» очаги	56 (41,8)	79 (40,1)

У 13 (9,7 %) пациентов контрольной группы и 22 (9,6%) пациентов основной группы выявлены «горячие» образования ЩЖ (рисунок 3).

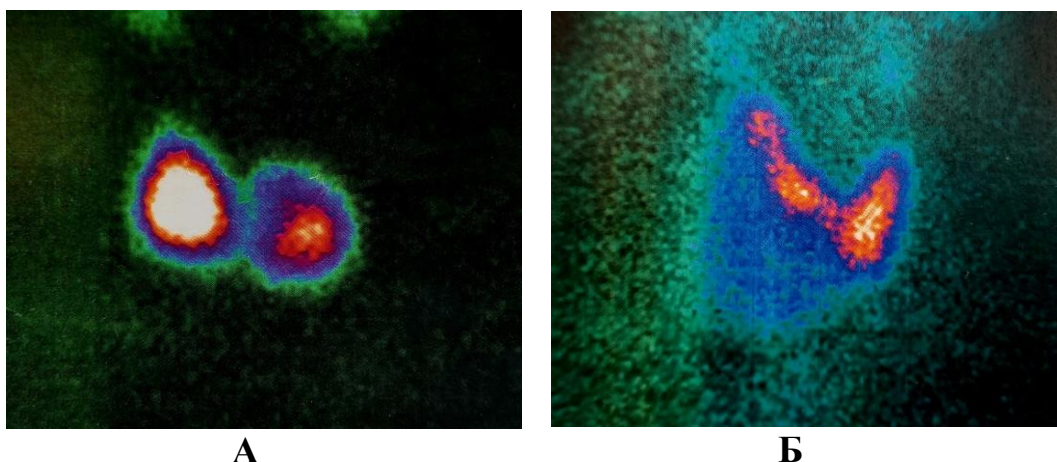


Рисунок 3. Сцинтиграфия ЩЖ. А - «Горячий» очаг в среднем сегмента правой доли ЩЖ, Б - «холодный» очаг в среднем и нижнем сегментах правой доли ЩЖ.

С целью дифференциальной диагностики патологии паращитовидных желез у 7 (3,6%) пациентов основной и 5 (3,7%) пациентов контрольной групп после мультипараметрического УЗИ выполнялось ОФЭКТ. У всех пациентов обеих групп были выявлены аденомы паращитовидных желез, что привело к исключению пациентов из исследования.

2.3. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования щитовидной железы

В рамках выполненного исследования всем пациентам проводилось мультипараметрическое УЗИ ЩЖ (В – режим, ЦДК, ЭД, SE, 2D – SWE). Исследование проводилось на ультразвуковых аппаратах Ангиодин СОНО фирмы БИОСС (Россия), HITACHI Preirus (Япония), SonoScape S2N, SonoScape S8Exp, Canon Aplio i800, Mindray Resona 7, TELEMED LS128 с применением мультисекторных линейных датчиков с частотой 5,0 – 12,5 МГц.

Во время исследования пациент находился в положении лежа на спине с выгнутой шеей, под плечами укладывался валик для более лучшей фиксации позы пациента. Ультразвуковой датчик располагался на уровне яремной вырезки по передней поверхности шеи с последующим перемещением до области подъязычной кости. Проведение УЗИ представлено на рисунке 4.



Рисунок 4. Выполнение УЗИ ЩЖ: А – положение пациента, Б – постановка датчика.

При проведении УЗИ осуществляется оценка отдельных структур ЩЖ (долей и перешейка) с последующим изучением следующих параметров: расположение, размеры, объем, контуры, форма, эхогенность, эхоструктура, эластичность, васкуляризация. При определении в ЩЖ образований исследование дополнялось следующими параметрами: локализация, количество, размер, ориентация, контур, границы, эхогенность, эхоструктура, васкуляризация, жесткость очагов.

Интерпретация полученных данных производилась согласно стратификационной системе EU – TIRADS 2017 (таблица 4).

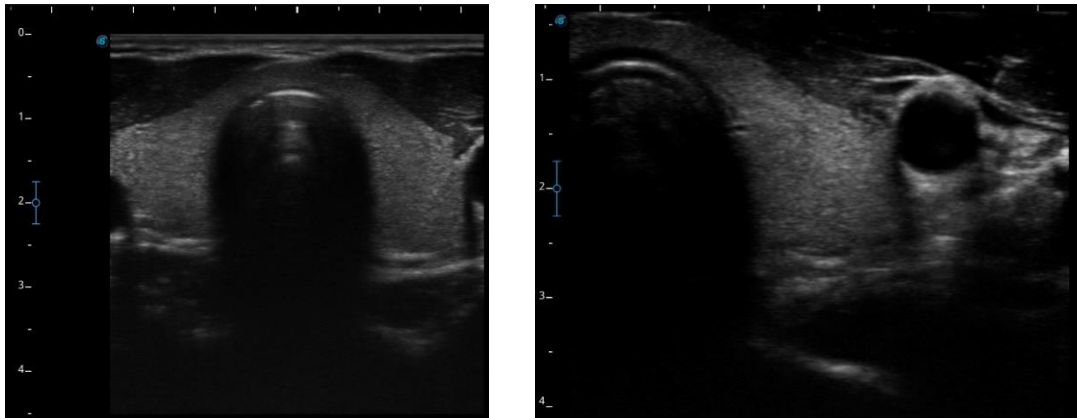
Таблица 4. Стандартизированное заключение EU – TIRADS 2017

Категория	Ультразвуковые признаки	Риск малигнизации (%)
EU-TIRADS 1	Узлы отсутствуют	Нет
EU-TIRADS 2	Простая киста, губчатый узел	0
EU-TIRADS 3	Овоидный, гладкий изоэхогенный или гиперэхогенный узел	2 - 4
EU-TIRADS 4	Овоидный, гладкий, незначительно гипоэхогенный узел	6 - 17

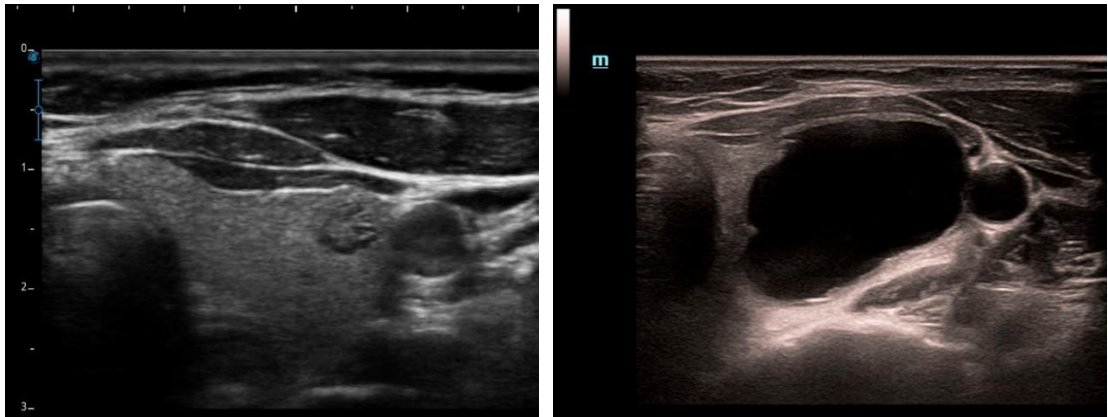
EU-TIRADS 5	Наличие 1 из высокоподозрительных признаков	26 - 87
-------------	---	---------

Данная классификация акцентируется на следующих УЗ – признаках образований ЩЖ: ровность границ, четкость контуров, эхогенность, форма, пространственная ориентация, структура, наличие микро – и/или макрокальцинатов (рисунок 5).

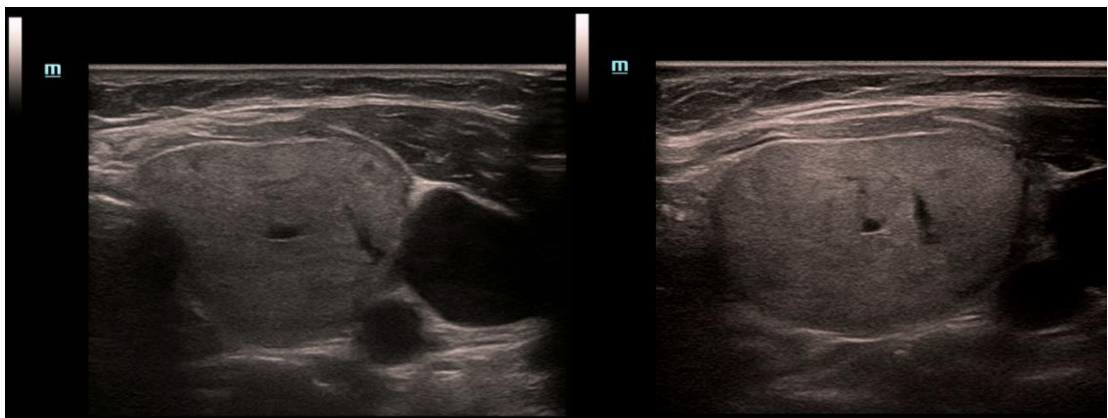
EU – TIRADS 1



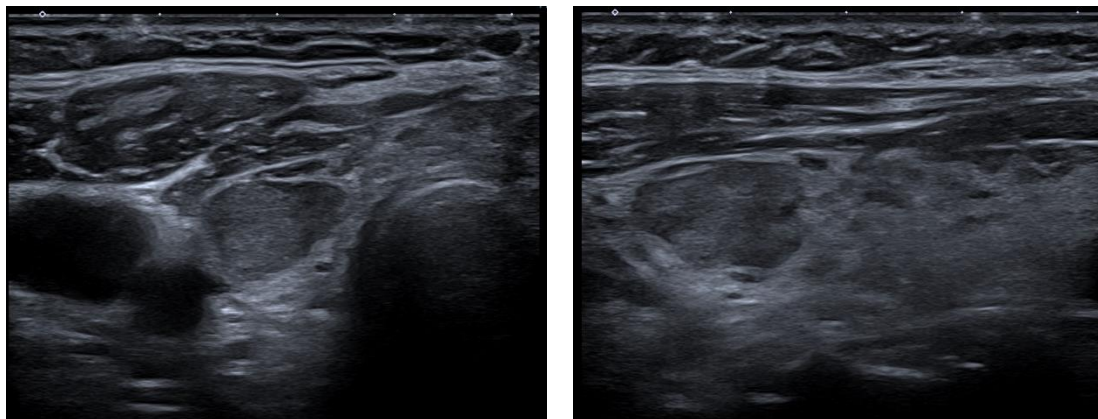
EU – TIRADS 2



EU – TIRADS 3



EU – TIRADS 4



EU – TIRADS 5

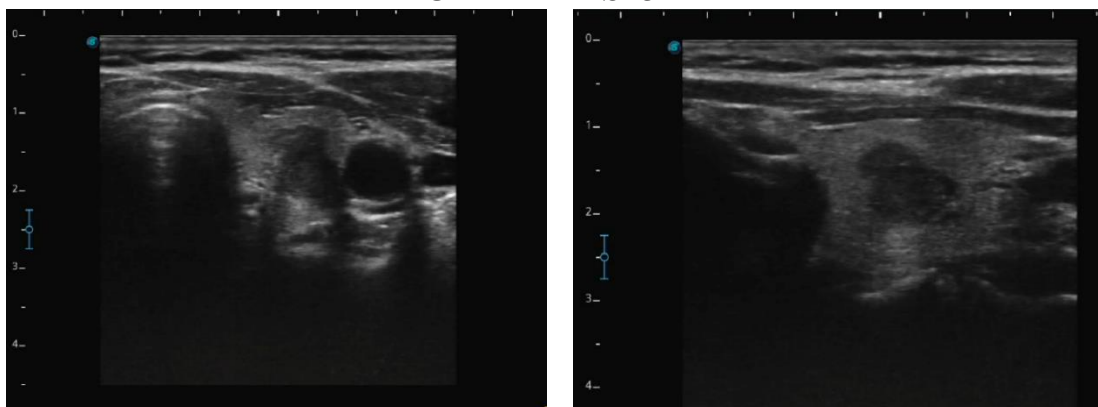


Рисунок 5. УЗ – изображения очаговых образований при распределении по EU – TIRADS 2017.

Согласно представленной классификации в зависимости от поставленной категории определяется необходимость проведения ТАБ, чем выше категория EU – TIRADS тем меньше размер образования для проведения ТАБ.

Анализ васкуляризации ЩЖ и выявленных образований проводился с использованием ЦДК и ЭД. Кровоток образований был разделен на 4 типа: 1 тип – аваскулярные очаги; 2 тип – очаги с наличием периферического (перинодулярного) кровотока; 3 тип – очаги со смешанным кровотоком (наличие пери- и интранодулярного кровотока); 4 тип – очаги с интранодулярным кровотоком. Распределение васкуляризации очагов ЩЖ представлено на рисунке 6.

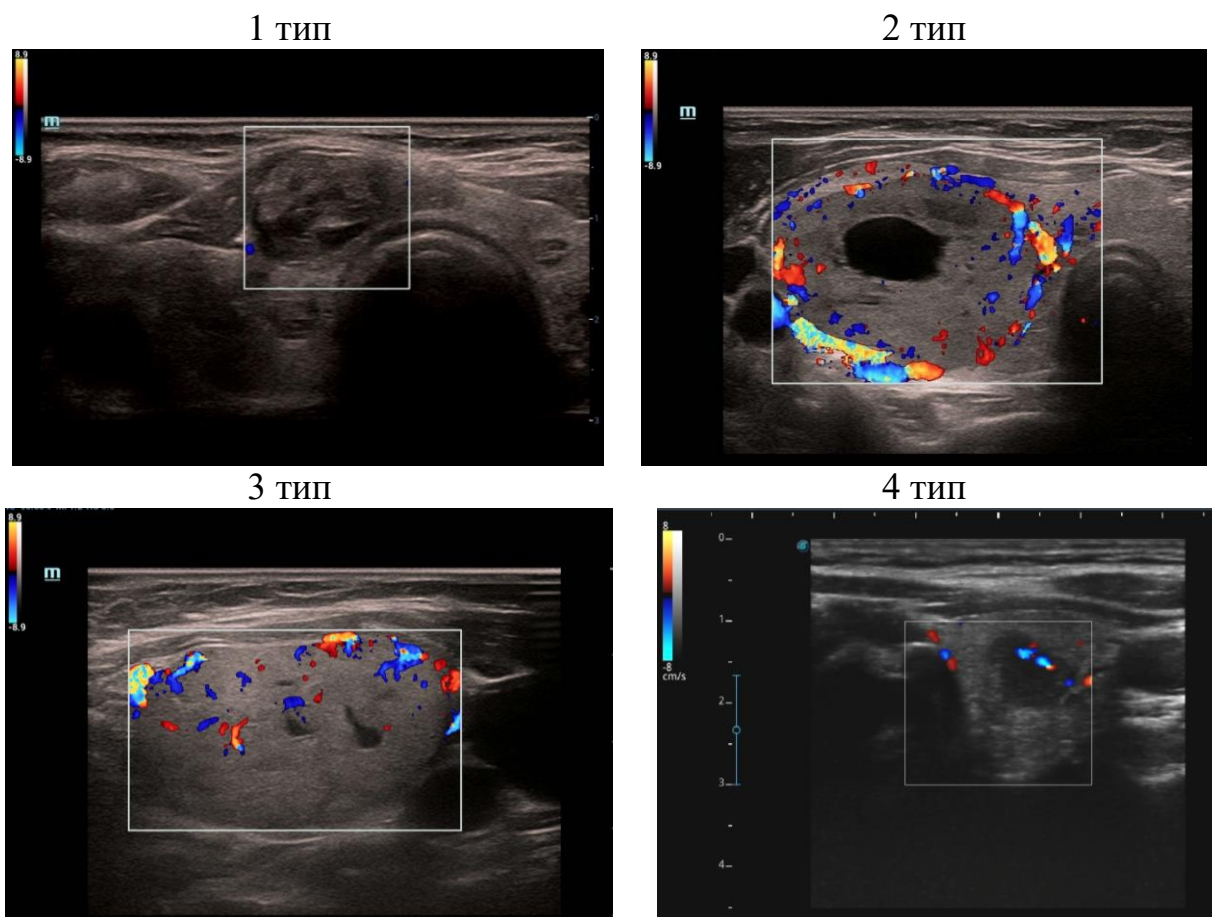


Рисунок 6. Типы васкуляризации образований щитовидной железы.

В ходе исследования описанная классификация васкуляризации образований ЩЖ была расширена и дополнена с целью более точного выбора зоны биопсии. Данная классификация представлена на рисунке 7.

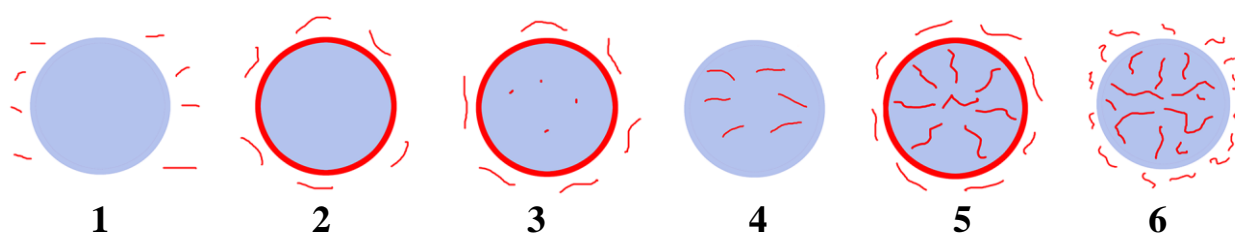


Рисунок 7. Дополненные типы васкуляризации очагов ЩЖ: 1 – кровоток в очаге отсутствует, периферический без особенностей, 2 – перинодулярный кровоток без деформации сосудов, 3 – перинодулярный с единичными интранодулярными сосудами, 4 – интранодулярный кровоток или смешанный кровоток без деформации сосудов, 5 – пери- и интранодулярный кровоток без

деформации сосудов, б – пери- и интранодулярный кровоток с деформацией сосудов.

Для определения жесткости образований ЩЖ использовались два метода эластографии: SE и 2D - SWE. SE проводилась в стандартной позиции пациента аналогично обычному ультразвуковому исследованию ЩЖ. Одним из критериев информативности метода заключался в соблюдении правил «перпендикулярности», то есть расположении датчика по отношению к зоне исследования под прямым углом, а также «параллельности» – датчик параллелен плоскости органа исследования. Далее вызывалась компрессия зоны интереса рукой исследователя или проводилась постпроцессорная обработка данных в автоматическом режиме основанная на анализе перидаточной пульсации общих сонных артерий с последующим анализом жесткости зоны интереса. Визуализация SE с образованием ЩЖ представлена на рисунке 8.

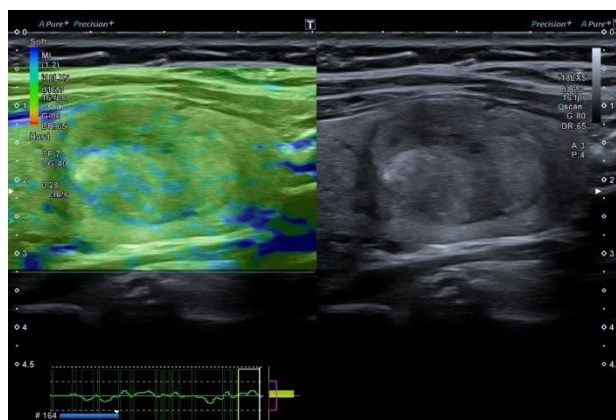


Рисунок 8. Режим SE – аденома щитовидной железы

Все полученные результаты оценивались по визуальной 5 – бальной шкале Tsukuba Elasticity Score изображенной на рисунке 9.

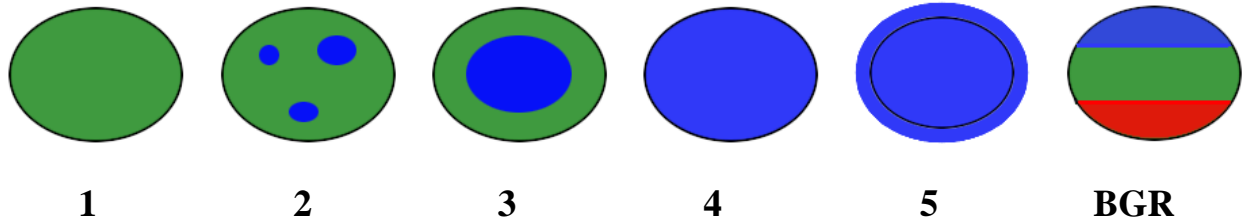


Рисунок 9. 5 бальная система оценки очаговых образований щитовидной железы: 1 – полностью мягкие узлы (зеленые), 2 – в основном мягкие очаги (зеленый с синими зонами), 3 – узел мягкий только по периферии (синий центр и зелена периферия), 4 – полностью жесткий узел (синий), 5 – узел и окружающие ткани жесткие, BGR – трехцветное окрашивание кистозных образований [150].

В ходе исследования проводилась комбинация методов SE и 2D - SWE, где на первом этапе определялись участки жесткости в режиме SE как качественные, так и полуколичественные параметры с определением коэффициента жесткости Strain Ratio (SR). При злокачественных образованиях ЩЖ SR составлял $> 3,4$. Во время исследования происходит фиксация поля измерения в проекции очага и в зоне органа вне очага представленная на рисунках 10,11.

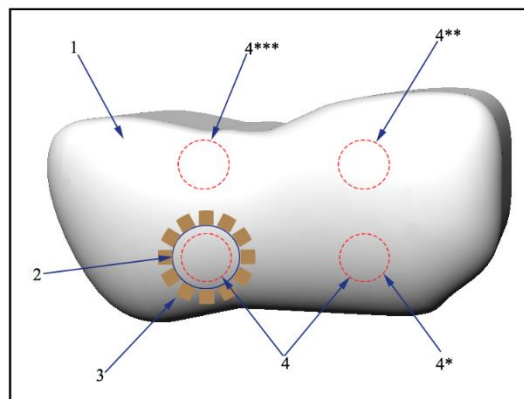


Рисунок 10. Фиксация поля измерения при эластометрии: 1 – исследуемый орган, 2 – очаг, 3 – перифокальная зона, 4 – зона SR, 4* - локализация более предпочтительна, 4** - возможная локализация контрольной зоны, 4*** - нежелательная локализация контрольной зоны.

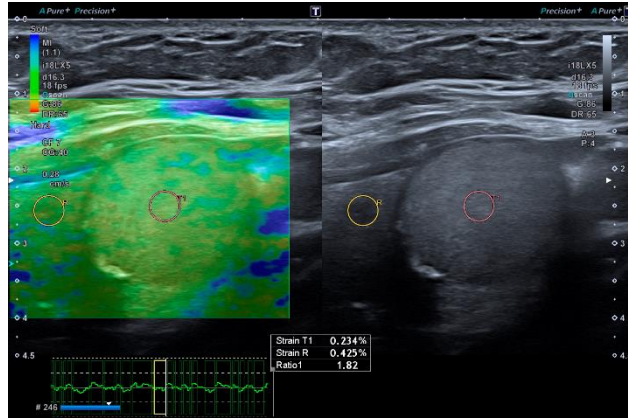


Рисунок 11. Определение коэффициента Strain Ratio – аденома щитовидной железы

При выявлении образований ЩЖ больших размеров, которые не могут полностью визуализироваться на экране во время исследования измерение проводилось фрагментарно. В зависимости от ориентации очага (горизонтальная или вертикальная) происходит определение зоны исследования. При вертикальной ориентации очага дистанция выступающего края очага должна составлять не менее 20 мм. Измерение представлено на рисунке 12.

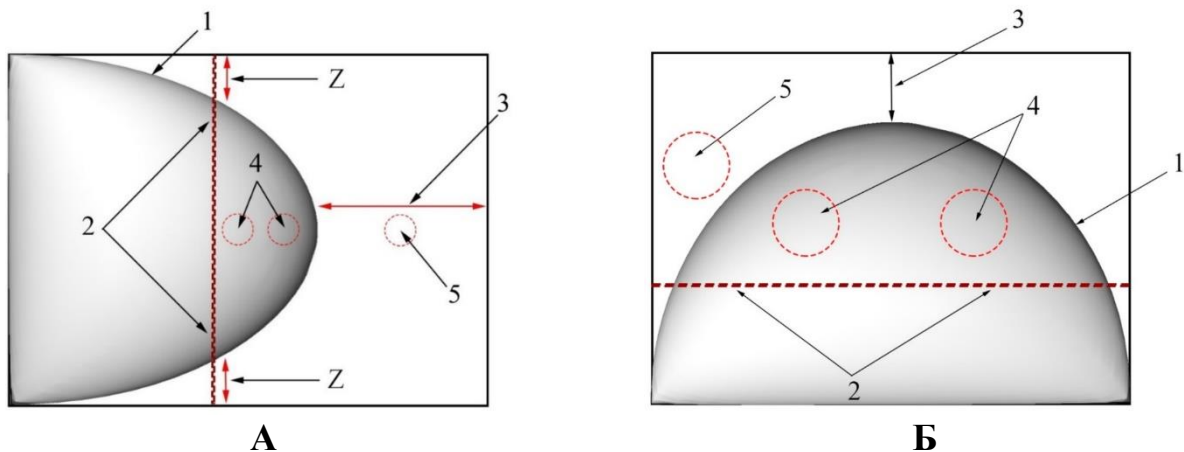


Рисунок 12. Определение коэффициента SR при горизонтальном (А) и вертикальном (Б) расположении образования ЩЖ: 1 – очаг, 2 – визуально – условная линия, 3 – расстояние от очага до края окна визуализации, 4 – зоны SR в системе «очаг», 5 – оптимальная зона SR в системе «очаг – окружающие ткани», Z – сегмент, расстояние от границы УЗ – окна до выступающей части органа.

Измерение коэффициента SR производилась в системе «очаг – окружающие ткани» при этом образование разделяется условной линией разделяющей его на два фрагмента, зона исследования должна быть не менее 10 мм от границы УЗ – окна.

Далее в зоне максимальных показателей коэффициента SR проводилась 2D - SWE. При исследовании очагов до 10 мм необходимая зона охвата активного окна составляла не менее 80% образования ЩЖ представленного на рисунке 13.

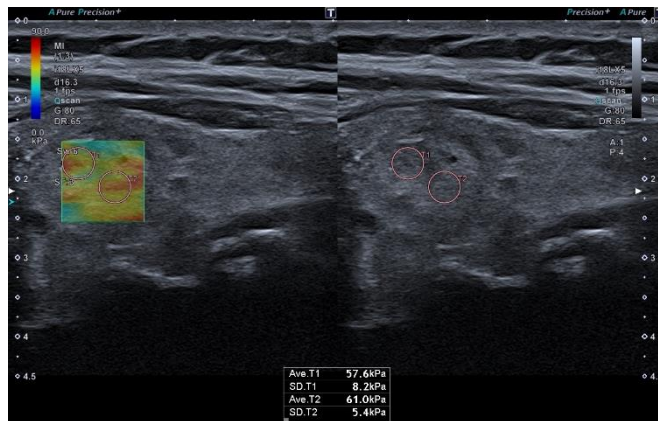


Рисунок 13. Проведение эластографии очага ЩЖ в режиме 2D-SWE.

При размерах очага 15 мм и более активных зон исследования было больше, при этом необходимо соблюдать локализацию активного окна таким образом, чтобы не было наложения в зоне исследования «очаг – паренхима доли ЩЖ» или «капсула очага – внутренняя структура очага». Определение локализации активных зон представлено на рисунке 14.

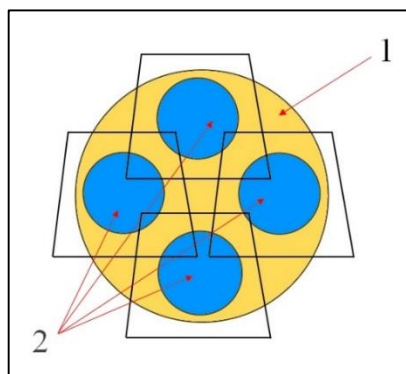


Рисунок 14. Зонирование окон измерения в очагах более 15 мм в диаметре: 1 – очаг, 2 – активные зоны эластометрии.

2.4. Стандартизированная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем

Всем пациентам контрольной группы проводилась ТАБ образований ЩЖ под ультразвуковым контролем. Биопсия выполнялась по методике «Free hand» с 10 мл шприцом типа LUER.

Выполнение исследования осуществлялось следующим образом. В условиях стерильной пункционной, которая соответствует стандартам хирургическому перевязочному кабинету, пациент укладывался на спину с подложенным под плечи валиком, аналогично при проведении УЗИ ЩЖ. Далее при мультипараметрическом УЗИ ЩЖ определялось образование ЩЖ с необходимой зоной интереса (рисунок 15).

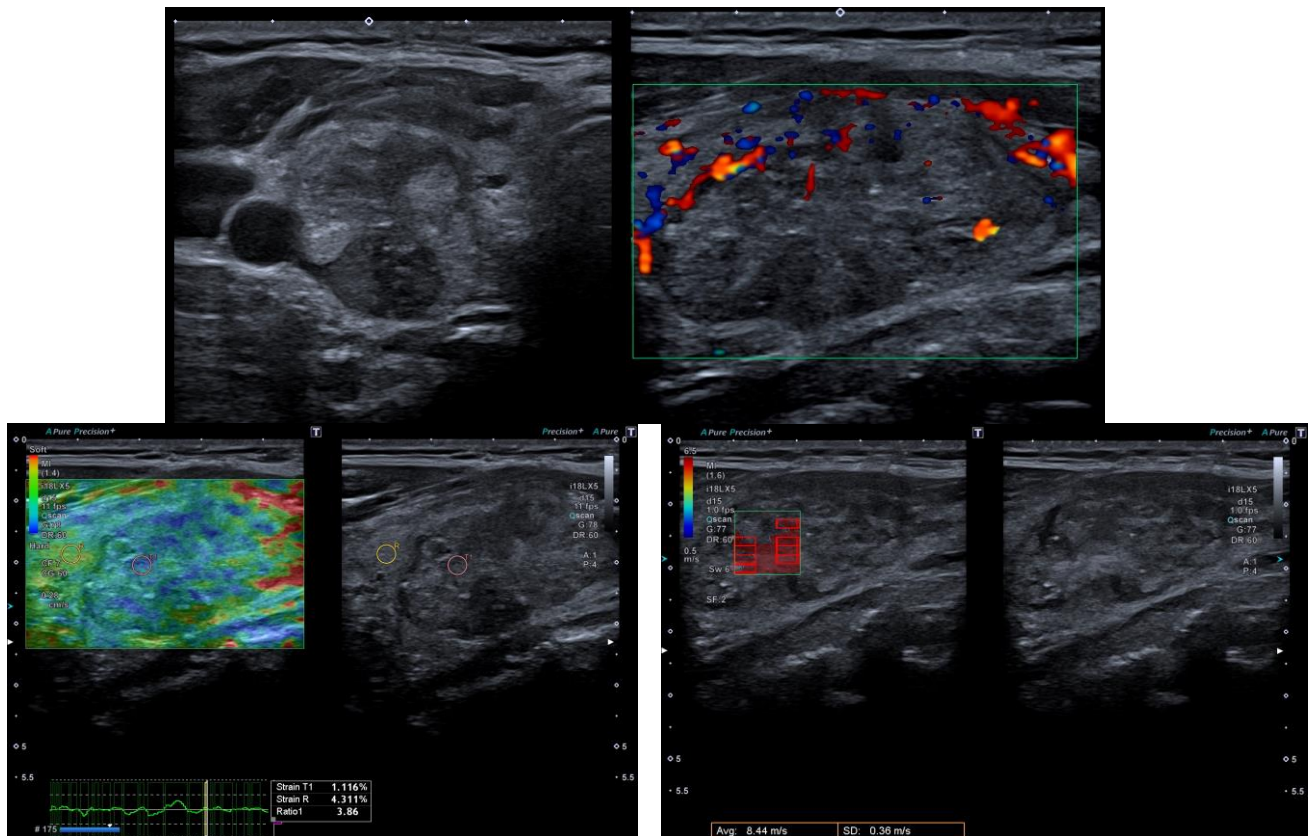


Рисунок 15. Мультипараметрическое УЗИ очага ЩЖ, выбор зоны биопсии.

После под УЗ – контролем выполнялась ТАБ образования ЩЖ. Процедура выполнялась по методу «Free hand» с проведением иглы 21G по короткой оси по отношению к датчику (рисунок 16).



А

Б

Рисунок 16. Выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем. А – УЗ – навигация введения иглы в очаг. Б – Получение цитологического материала.

В В – режиме определялась визуализация продвижения иглы к очагу в виде смещающей мягкие ткани гиперэхогенной точки, после определения иглы в зоне интереса, игла фиксировалась и осуществлялось оттягивание поршня шприца для создания вакуума в шприц с последующим веерообразным движением иглы в очаге для забора большего количества материала (рисунок 17).

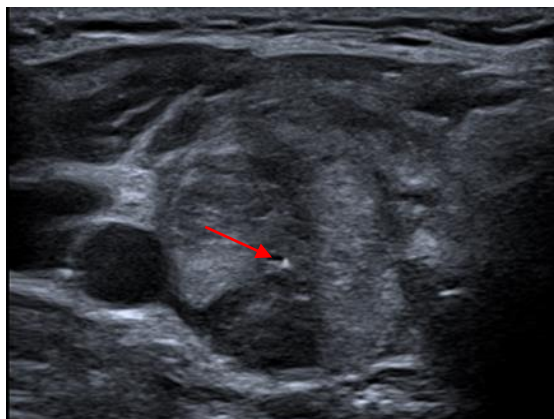


Рисунок 17. Выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии, визуализация иглы в зоне интереса (указана стрелкой)

После визуального определения материала в канюле иглы аспирация прекращалась игла удалялась из зоны биопсии, при этом в место биопсии плотно прикладывался ватный шарик с спиртом для создания компрессионного гемостаза. Далее цитологический материал наносился на предметные стекла (рисунок 18).

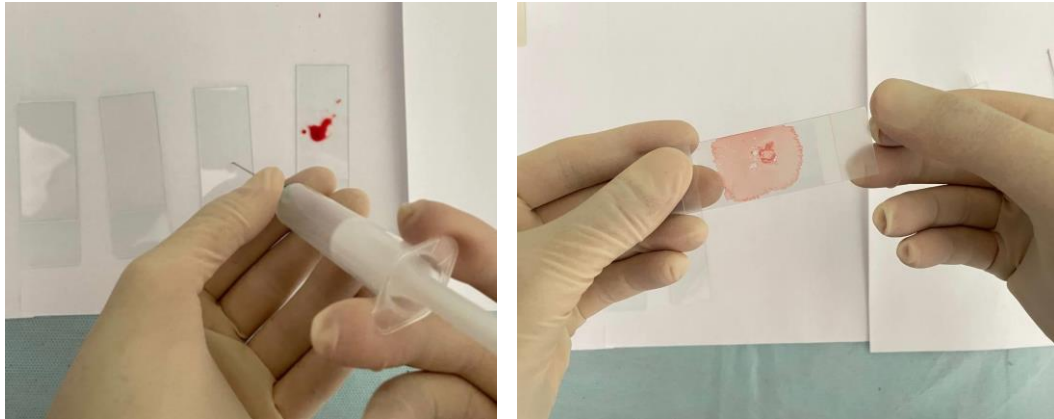


Рисунок 18. Нанесение цитологического материала на предметные стекла и формирование однонаправленных мазков.

Предметные стекла высыхали на воздухе и отправлялись к врачу – цитологу для дальнейшего исследования (рисунок 19).

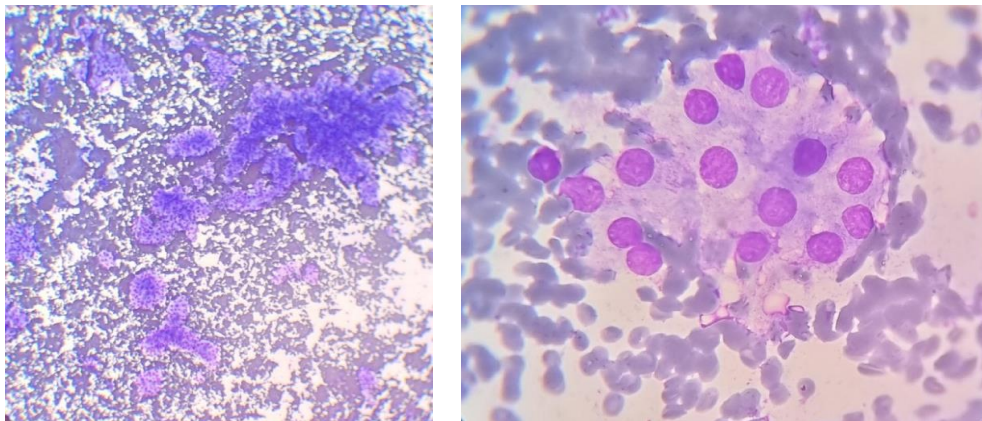


Рисунок 19. Цитологический препарат соответствующей В – клеточной аденоме, окраска по Маю – Грюнвальду – Гимзе, x100 и x300.

Все цитологические заключения формировались согласно классификации Bethesda пересмотренной в 2017 году, представленной в таблице 5.

Таблица 5. Система классификации Bethesda 2017 года

Диагностические категории	Контрольная группа	Основная группа
	Абс. (%)	Абс. (%)
Bethesda I	18 (13,4)	13 (6,6)
Bethesda II	100 (74,6)	161 (81,7)
Bethesda III	7 (5,3)	4 (2,0)
Bethesda IV	8 (6,0)	7 (3,6)
Bethesda V	1 (0,7)	12 (6,1)
Bethesda VI	0 (0)	0 (0)

На этапе проведения ТАБ определялись технические сложности выполнения манипуляции. При осуществлении манипуляции одним врачом, он вынужден, после визуализации иглы в очаге, убрать ультразвуковой датчик чтобы провести полноценную аспирацию поршнем шприца, это приводит к потере визуального контроля иглы. Альтернативным вариантом является неполная аспирация шприца, но под постоянным визуальным контролем. Каждый вариант имеет свои отрицательные стороны. В первом варианте есть риск дислокации иглы из зоны интереса, что может привести к забору цитологического материала не из зоны исследования, также повышается риск перфорации крупных сосудов (общая сонная артерия, внутренняя яремная вена). Во втором варианте неполноценная аспирация приводит к получению малого количества клеточного материала, а также разбавлением его элементами крови, что повышает вероятность неинформативного исследования. Одним из возможных вариантов решения данных проблем является проведения манипуляции двумя специалистами врачом – навигатором и врачом – оператором, но данный вариант тоже имеет свои ограничения, связанный со сложностью синхронизации специалистов особенно при малых образованиях ЩЖ.

2.5. Особенности проведения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем

Всем пациентам основной группы проводилась v – ТАБ образований ЩЖ под ультразвуковым контролем. С этой целью на базе проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России был разработан оригинальный экспериментальный образец для v –ТАБ по которому получен патент (RU2757525C1).

Устройство включает в себя вакуумный компрессор, который создает отрицательное давление в диапазоне от -0,1 до – 0,8 bar. Компрессор соединен с металлической емкостью, от которой по системе шлангов повышенной прочности, электромагнитных клапанов и специального переходника для шприца, создается высокая мощность разряжения, приводящая к фрагментации и аспирации клеточного материала (рисунок 20).

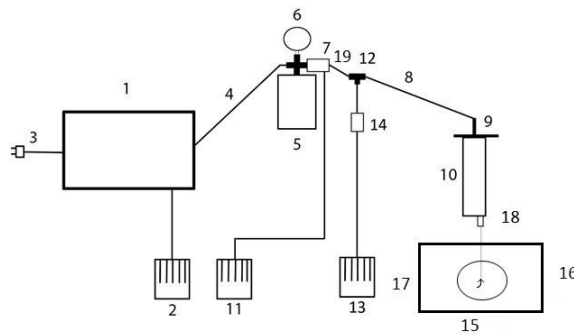


Рисунок 20. Схема составных блоков устройства для v – ТАБ: 1 – вакуумный компрессор, 2 – ножная педаль включения компрессора, 3 – вилка подключения к электросети, 4 – шланг повышенной прочности соединяющий компрессор и металлическую емкость, 5 – металлическая емкость для создания отрицательного давления, 6 – вакуумметр, 7 – электромагнитный клапан для перехода отрицательного давления, 8 – стерильный шланг соединяющийся со шприцом, 9 – переходник для шприца, 10 – шприц типа LUER, 11 – ножной выключатель для шприца, 12 – переходник для шприца, 13 – ножной выключатель для компрессора, 14 – переходник для шприца, 15 – переходник для шприца, 16 – переходник для шприца, 17 – ножной выключатель для компрессора, 18 – шприц, 19 – переходник для шприца.

электромагнитного клапана, 12 – тройник для соединения со вторым электромагнитным клапаном, который сбрасывает отрицательное давление, 13 – ножной включатель второго электромагнитного клапана, 14 – второй электромагнитный клапан, 15 – исследуемый орган, 16 – зона исследования, 17 – забор клеточного материала, 18 – удаление шприца из зоны исследования, 19 – шланг повышенной прочности между металлической емкостью и электромагнитным клапаном.

Устройство оснащено вакуумметром для возможности определения отрицательного давления и ножными педалями, для удобства управления (рисунок 21).



Рисунок 21. Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии: А – основная часть устройства, Б – вакуумметр для определения уровня отрицательного давления, В – педали управления аппаратом.

Все составляющие части устройства собраны из медицинских деталей, соответствующие ГОСТ Р 15.013-2016 Национального стандарта Российской Федерации.

Так как работа устройства связана с инвазивными вмешательствами, то работа осуществлялась в условиях правил асептики и антисептики, в связи с чем выделено две зоны работы: нестерильная, включающая компрессор, ножные педали, пневматические трубки, соединяющиеся с металлической емкостью, а также электромагнитные клапаны. Стерильная зона включает: пневматическую трубку, идущую от металлической емкости до стерильного переходника, который контактирует с одноразовым шприцом (рисунок 22). Общая схема устройства соответствует ГОСТ Р 50444-2020 Национального стандарта Российской Федерации.



Рисунок 22. Разделение устройства на зоны стерильности и не стерильности.

Данное разделение позволяет выполнять все условия работы и снижает риск развития возможных осложнений.

Работа устройства представляется следующим образом: вся аппаратная часть устройства находится позади хирургического стола со стороны головы пациента, чтобы специалист выполняющий процедуру мог наблюдать за показателями давления при заборе цитологического материала. Перед выполнением манипуляции к аппарату подключается стерильная трубка с переходником для одноразового шприца типа LUER объемом 10 мл (рисунок 23).



Рисунок 23. Подсоединение шприца к переходнику

Из шприца удаляется поршень, который откладывается на процедурный столик, где находятся заранее подготовленные предметные стекла, сам корпус шприца подключается к переходнику. Далее пациенту выполняется мультипараметрическое УЗИ ЩЖ, с целью определения выбора зоны интереса для биопсии и подбора оптимального отрицательного давления.

На этом заканчивается подготовительная часть и начинается непосредственное выполнение миниинвазивной процедуры. Врач, осуществляющий манипуляцию, нажимает на ножную педаль, которая включает компрессор создающий разряжение в металлической емкости до необходимого уровня отрицательного давления. Давление регулируется с помощью вакуумметра, расположенного на аппарате и визуально, контролируется врачом.

Следующим этапом производится биопсия очага ЩЖ под ультразвуковым контролем. В момент определения иглы в зоне интереса врач нажимает вторую ножную педаль, что приводит к открытию электромагнитного клапана и переходу отрицательного давления непосредственно в шприц и иглу. Разрезание осуществляется до визуального появления цитологического материала в канюле иглы. Далее происходит нажатие на третью педаль устройства, приводящее к повышению давления в шприце до давления окружающей среды, что предотвращает заброс цитологического материала из иглы в просвет корпуса шприца (рисунок 24).

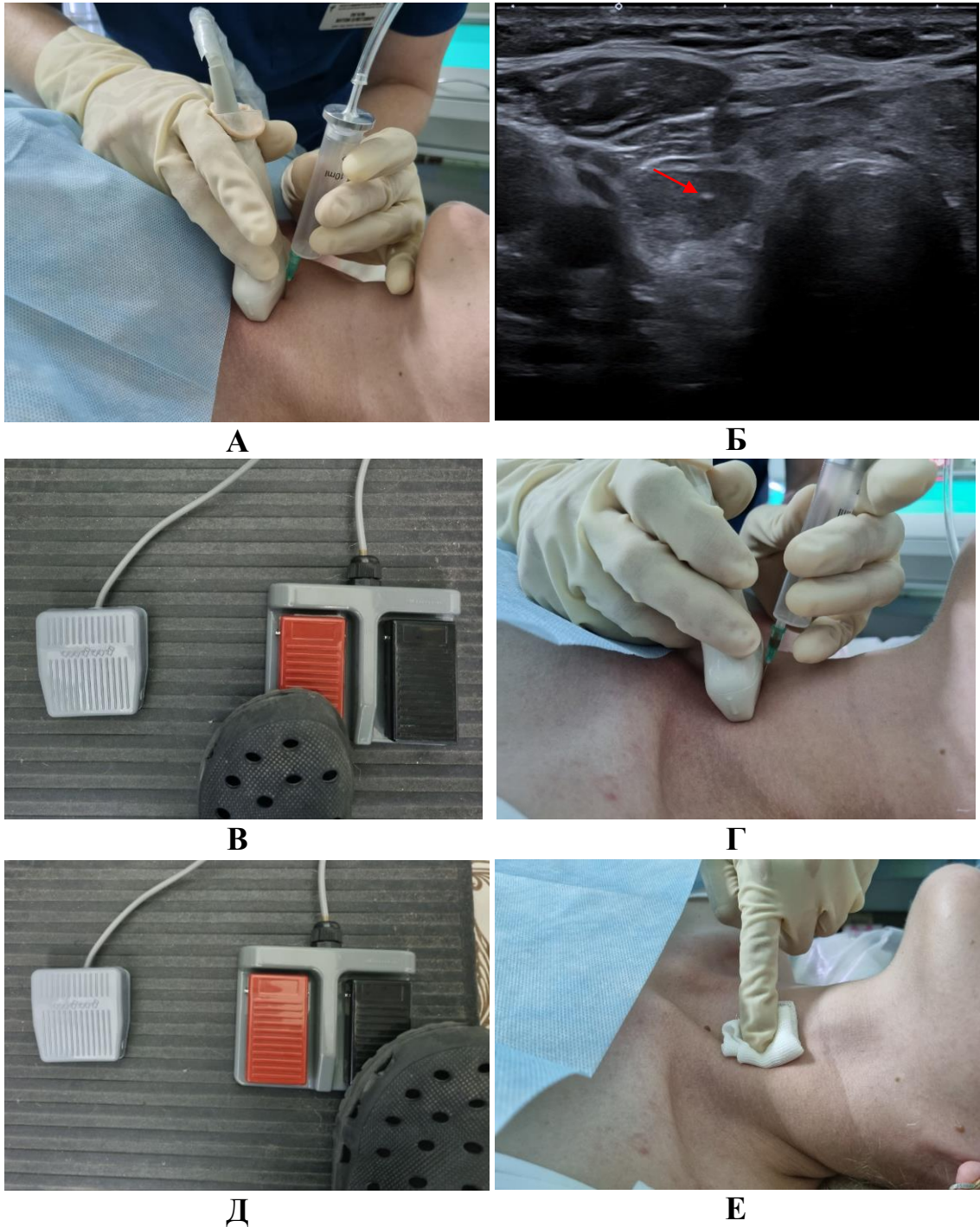


Рисунок 24. Выполнение v – ТАБ под ультразвуковым контролем: А – пункция образования ЦЖ, Б – визуализация кончика иглы в зоне интереса (указано стрелкой), В – выполнение аспирации, Г - появление цитологического материала в канюле иглы, Д – сброс давления в шприце, Е – выполнение компрессионного гемостаза в месте пункции.

Игла удаляется из зоны биопсии, далее снимается переходник, в просвет шприца устанавливается поршень с последующим нанесением цитологического материала на предметное стекло (рисунок 25).

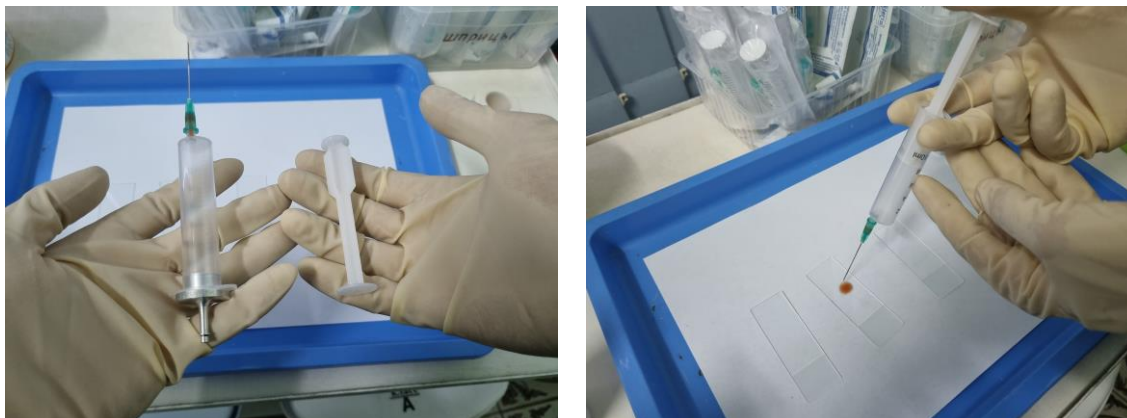
**А****Б**

Рисунок 25. Получение цитологического материала: А – шприц с переходником от устройства для v – ТАБ; Б – нанесение цитологического материала на предметные стекла.

Используемая игла G21 устанавливается из стандартного набора вместе с шприцом типа LUER объемом 10 мл имеющего разрешение для медицинского применения ТУ 9398-004-117011993-2008

В ходе исследования выполнено усовершенствование способа v - ТАБ (RU2770783C1) обусловленное особенностью использования высокого отрицательного давления (более – 0,5 bar), которое заключается в возможном выбросе цитологического материала из иглы непосредственно в просвет корпуса шприца и его распространением по стенкам с пропитыванием разделяющей тканевой мембраны (рисунок 26).

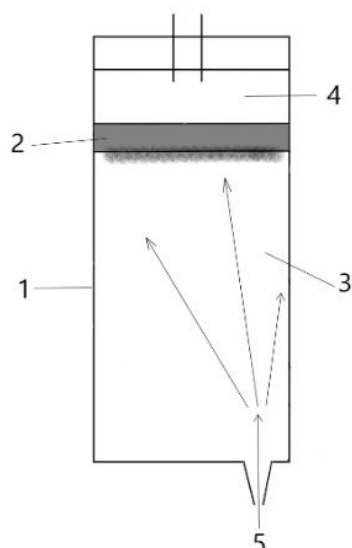


Рисунок 26. Распространение цитологического материала при использовании высокого отрицательного давления: 1 – шприц; 2 – тканевая мембрана; 3 – стерильная зона шприца; 4 – зона забора цитологического материала; 5 – цитологический материал.

Было найдено решение данной проблемы, заключающееся в следующем: в шприц, вставляется трубка от одноразовой системы для внутривенного введения свернутая петлей, дистальный конец трубки фиксируется в отверстие шприца, а проксимальный отдел свободно находится в стерильной зоне вакуумной аспирации шприца. Далее в шприц погружается тканевая мембрана с последующим закрытием шприца насадкой для v-ТАБ с подключенным к нему устройством, представленной на рисунке 27.

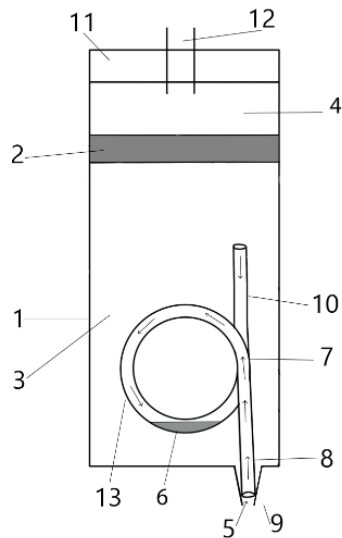


Рисунок 27. Модификация шприца для выполнения v-ТАБ:
 1 – шприц; 2 – тканевая мембрана; 3 – стерильная зона вакуумной аспирации;
 4 – зона забора цитологического материала; 5 – забор цитологического материала;
 6 – расположение цитологического материала в трубке; 7 – трубка;
 8 – дистальный отдел трубки; 9 – отверстие в шприце; 10 – проксимальный отдел в трубке,
 11 – переходник для шприца от v-ТАБ; 12 – шланг для подачи отрицательного давления; 13 – петля трубки.

Далее осуществляется биопсия зоны интереса с вакуумной аспирацией цитологического материала, который с учётом физического закона тяготения собирается в петле трубки. До проксимального отдела трубки доходит только воздушная струя, свободно проходящая через тканевую мембрану. В результате цитологический материал сохраняется в нижних отделах трубки в виде компактно расположенной структуры, не пропитывающая тканевую мембрану (рисунок 28).



Рисунок 28. Демонстрация модификации шприца для выполнения v – ТАБ: 1 – собранный шприц с использованием модификации, 2 – собранный шприц с наличием цитологического материала

Биопсия прекращается, переходник и мембрана снимается, трубка расправляется с сохранением её дистального отдела в отверстии шприца, а к проксимальному отделу присоединяется второй шприц с воздухом. Далее происходит эвакуация содержимого трубки на предметное стекло (рисунок 29, 30).

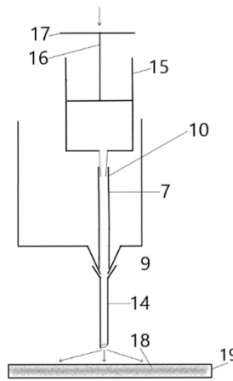


Рисунок 29. Нанесение цитологического материала на предметное стекло: 7 – трубка; 9 – отверстие в шприце; 10 – проксимальный отдел трубки; 14 – игла; 15 – второй шприц; 16 – поршень второго шприца; 17 – вектор движения поршня; 18 – цитологический материал из трубки, 19 – предметное стекло.

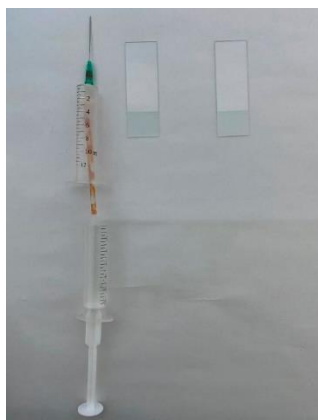


Рисунок 30. Демонстрация подключения второго шприца для нанесения цитологического материала на предметные стекла.

Оптимальный уровень отрицательного давления выбран в диапазоне от - 0,3 до - 0,8 bar, что составляет значительно больше уровня разрежения создаваемым шприцом объемом 10 мл (- 0,21 bar). Шприц объемом 20 мл (-0,33 bar) составляет минимальный порог выбранного диапазона. Степень разрежения зависела от предполагаемой морфологической структуры образований ЦЖ определяемое с помощью мультипараметрического УЗИ (таблица 6).

Таблица 6. Диапазон разрежения в зависимости от результатов мультипараметрического ультразвукового исследования.

Внутренняя структура по В - режиму	Кровообращение по ЦДК	Компрессионная эластография	Уровень разрежения в шприце (bar)	Количество пациентов, абс. (%)
Изо - /гипоэгенная структура	Аваскулярный	Неоднородное с преобладанием мягкого компонента (тип UENO 2, SR – 1,8 ±0,37)	- 0,3	54 (27,4)

Гипоэхогенная структура	Периодулярный коровок	Неоднородное с преобладанием жесткого компонента (тип UENO 3, SR – $2,6 \pm 0,85$)	- 0,5	126 (65,0)
Гипоэхогенная структура	Периодулярный / интродулярный кровоток	Жесткие узлы (тип UENO 4, SR > $3,4 \pm 0,84$)	- 0,8	17 (8,6)

После проведения v – ТАБ весь цитологический материал наносится на обезжиренные предметные стекла с последующим высушиванием материала на воздухе.

2.6. Проведение цитологического исследования полученного клеточного материала

Высушенные на воздухе мазки отправлялись врачу - цитологу, где происходила окраска по Маю – Грюнвальду – Гимзе. При микроскопическом исследовании материала учитывалось количество полученного материала, его клеточный состав, наличие коллоида.

При исследовании тиреоцитов врачом – цитологом обращалось внимание на текстуру цитоплазмы, ее окрашенность, наличие включений, число, форму, положение и размеры ядер, характер хроматина, наличие ядрышек, цитоплазматических включений, вакуолей, фигур митоза, оценивалось ядерно – плазматическое соотношение. Так же у пациентов, проходящих оперативное лечение проводилась гистологическая верификация диагноза послеоперационного материала, с последующей корреляцией между цитологическим и послеоперационным гистологическим материалом (рисунок 31).

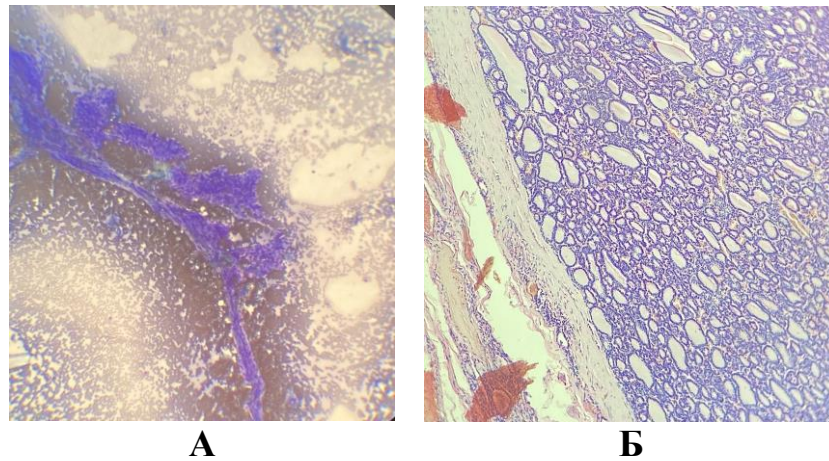


Рисунок 31. Сравнительная оценка цитологического материала: А - после v – ТАБ фолликулярной аденомы с окраской по Маю – Грюнвальду – Гимзе, x100, Б - послеоперационный гистологический материал с окраской гематоксилин эозин, X40.

Наибольшую сложность диагностики составляли пациенты категории Bethesda 4, поскольку цитологическая диагностика фолликулярных образований ЩЖ имеет высокий риск получения ЛП и ЛО результатов. У 2 пациентов (0,7 %) с подозрением на фолликулярную аденому по результатам ТАБ в последующем подтвердилась фолликулярная карцинома в гистологическом материале.

2.7. Статистические методы обработки результатов исследования

Для сбора и обработки информации использовался персональный компьютер AMD Ryzen 5600. Статистическая обработка результатов исследования и их графическое представление проводилась в базе данных Microsoft Excel 2017, программы StatTech v. 3.1.8. В соответствии с целями и задачами исследования в ходе статистической обработки данных выполнялся расчет статистических показателей: средних величин, стандартных ошибок распределения, стандартных отклонений величины и 95% доверительного интервала. Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием параметрических и непараметрических критериев). Первоначально было выполнено определение соответствия исследуемых

показателей в выборках закону нормального распределения признака с использованием критерия χ^2 и показал, что не все данные имеют нормальное распределение (значимость в диапазоне $p \leq 0,05$). Значимость различий определялось в зависимости от соответствия закона нормального распределения признака в представленной выборке. При нормальном типе распределения (характеристика распределения была определена с использованием критерия Колмогорова – Смирнова) значимость различий определялась посредством параметрического метода (t – критерий Стьюдента для независимых групп использовался с целью оценки статистической значимости различий). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U – критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Исследования сходства и различия между изучаемыми группами по результатам лабораторных, инструментальных, и в том числе инвазивных методов исследования осуществлялись приемами непараметрической статистики с использованием критерия Краскела-Уоллиса, и путем построения диаграмм размаха данных с указанием среднего значения со стандартным отклонением. Измерение связи между списками переменных, между одной переменной и несколькими переменными, между двумя множествами переменных осуществлялось расчетом корреляции Спирмена и гамма-корреляции. Значения абсолютных и относительных частот использовали для описания качественных признаков. Анализ различий частот двух независимых групп проводили с помощью двустороннего критерия Фишера. Если степень вероятности безошибочного прогноза была равна 95% и более ($p \leq 0,05$), то выборка считалась достоверной.

В рамках исследования проверялись гипотезы: H_0 – имеет место нормальное распределение изучаемых выборок при уровне значимости $p > 0,05$; H_1 - данные в полученной выборке не подчиняются нормальному закону распределения при уровне значимости $p < 0,05$. Уровень значимости α при проверке статистической гипотезы H_0 использовался равный 0,05. Проверка гипотезы о наличии зависимости данных метода 1 и степени информативности метода осуществлялась путем сопоставления показателей метода 1 и показателей референтных методов исследования (вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия, метод 2) у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы. Для разработки прогноза на основании данных метода 1 проводилось сравнение данного метода с показателями референтных методов исследования путем расчета показателей прогнозирования (прогностической ценности с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic)). Корреляционный анализ с определением ранговой корреляции Пирсона использовался для оценки взаимосвязи между двумя переменными. Коэффициент корреляции r больше 0 при $p \leq 0,05$ принимался за достоверный. По результатам исследования коэффициента корреляции необходимо сделать вывод, что между показателями существует сильная корреляция ($\geq 0,75$), и, как следствие, сильная взаимосвязь между факторами и результирующими показателями. Определялись показатели прогностической ценности (чувствительность и специфичность).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинико - лабораторного обследования пациентов основной и контрольной групп

В ходе исследования был осуществлен сбор анамнестических данных у пациентов обеих групп до проведения УЗИ ЩЖ, представленные в таблице 7.

Таблица 7. Анамнестические данные клинических групп.

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Анамнез	Не отягощен	277	83,9	79,5 – 87,7
	Отягощен	53	16,1	12,3 – 20,5
Предыдущие инвазивные манипуляции	Отсутствует	269	81,3	76,6 – 85,3
	Повторная ТАБ (В-1)	42	12,7	9,3 – 16,8
	Повторная ТАБ (В-3)	13	3,9	2,1 – 6,6
	Гемитиреоидэктомия	5	1,5	0,5 – 3,5
	Склеротерапия	2	0,6	0,1 – 2,2
Проведение биопсии	Первичное	276	83,4	86,3 – 93,0
	Вторичное	55	16,6	7,0 – 13,7
Эндемичность*	Да	252	76,1	71,2 – 80,6
	Нет	79	23,9	19,4 – 28,8

Примечание: * Основано на статистических сборниках РФ [52].

Данные предоставлены как медиана и 25-й, 75-й перцентиль. Среди пациентов обеих групп - 53 (16,1%) были с отягощенным анамнезом (РЩЖ в анамнезе, доброкачественные образования и диффузные изменения ЩЖ у родственников), кроме того 252 (76,1%) пациента проживали ранее или проживают до сих пор в районах с неблагоприятным радиационным фоном. Среди всей выборки 42 (12,7%) пациента проходили повторную биопсию, в связи с неинформативным предыдущим цитологическим результатом (Bethesda 1), а также

13 (3,9%) пациентов в связи с неопределенным цитологическим заключением (Bethesda 3).

Одним из этапов настоящего исследования было определение гормонального статуса у пациентов с очаговой патологией ЩЖ. Проведен анализ уровня ТТГ, а также определение уровня Т3 св., Т4 св. Для исключения диффузной патологии ЩЖ проводился анализ уровня АТ – ТПО, атТТГр. Пациентам, ранее проходившим хирургическое лечение по поводу патологии ЩЖ дополнительно определялся уровень ТГ. Все полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Анализ лабораторных показателей в клинических группах.

Показатель	Категории	Группа пациентов	
		Контрольная группа	Основная группа
		Абс. (%)	Абс. (%)
Уровень ТТГ	Низкий уровень	1 (0,7)	6 (3,0)
	Нормальный уровень	131 (97,8)	184 (93,4)
	Повышенный уровень	2 (1,5)	7 (3,6)
Уровень Т3 св.	Понижение уровня	3 (2,2)	8 (4,1)
	Нормальный уровень	131 (97,8)	180 (91,4)
	Повышенный уровень	0 (0,0)	9 (4,6)
Уровень Т4 св.	Пониженный уровень	1 (0,7)	7 (3,6)
	Нормальный уровень	133 (99,3)	186 (94,4)
	Повышенный уровень	0 (0,0)	4 (2,0)
Уровень АТ - ТПО	Нормальный уровень	127 (94,8)	189 (95,9)
	Повышенный уровень	7 (5,2)	8 (4,1)
Уровень атТТГр	Нормальный уровень	2 (18,2)	21 (67,7)
	Повышенный уровень	9 (81,8)	10 (32,3)
Уровень ТГ	Нормальный уровень	1 (8,1)	29 (93,5)
	Повышенный уровень	10 (90,9)	2 (6,5)

При исследовании уровня ТТГ не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,183$), преимущественное количество пациентов контрольной – 131 (97,8%) и основной – 184 (93,4%) групп имели нормальный уровень ТТГ. При оценке уровня Т3 св. в зависимости от группы пациентов, также определялся нормальный уровень Т3 св. среди пациентов контрольной – 131 (97,8%) и основной – 180 (91,4%) групп. При сравнении уровня Т4 св. в зависимости от группы пациентов, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,063$). В большей части выборки преобладал нормальный уровень Т4 св., как в контрольной – 133 (99,3%), так и в основной – 186 (94,4%) группах.

При оценке уровня АТ – ТПО, атТТГр в зависимости от группы пациентов, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,604$), что указывает на отсутствие выраженных статистических колебаний и нормальные показатели преобладали среди пациентов контрольной и основной групп. У 10 (90,9%) пациентов контрольной и 2 (6,5%) пациентов основной группы определялось повышение уровня ТГ после ранее проведенного хирургического вмешательства по поводу очаговой патологии ЩЖ.

Анализ уровня кальцитонина был повышен у 2 (1,0%) пациентов основной группы, при этом у 1 (0,5%) пациента отмечалось повышение уровня, стимулированного кальцитонина.

3.2. Результаты мультипараметрического УЗИ щитовидной железы основной и контрольной групп

Определение размера пунктируемого образования ЩЖ обеих групп представлен в виде медианы с наличием 25 – го и 75 – го перцентиль, а также минимальными и максимальными значениями, анализ размера образования в зависимости от группы пациентов. Медиана размера пунктируемого очага среди пациентов составила 15,2 (13,9 – 19,1) мм, очаги размером менее 10 мм подвергались биопсии, при наличии клинических показаний, согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года.

При определении размеров пунктируемых очагов также проведен анализ размера пунктируемого очага в зависимости от категории EU – TIRADS, представленный в таблице 9.

Таблица 9. Анализ размера пунктируемого очага в зависимости от категории EU – TIRADS.

Показатель	Категории	Размер пунктируемого очага (мм)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
EU - TIRADS	EU - TIRADS 4	15,2	13,9 – 19,1	321	< 0,001*
	EU - TIRADS 5	10,1	8,8 – 12,1	10	

Примечание. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при анализе размера пунктируемого очага в зависимости от EU - TIRADS были выявлены существенные различия ($p < 0,001$), указывающие на уменьшение размеров образования ЩЖ при повышении рисков злокачественности по данным мультипараметрического УЗИ, представленном на рисунке 32.

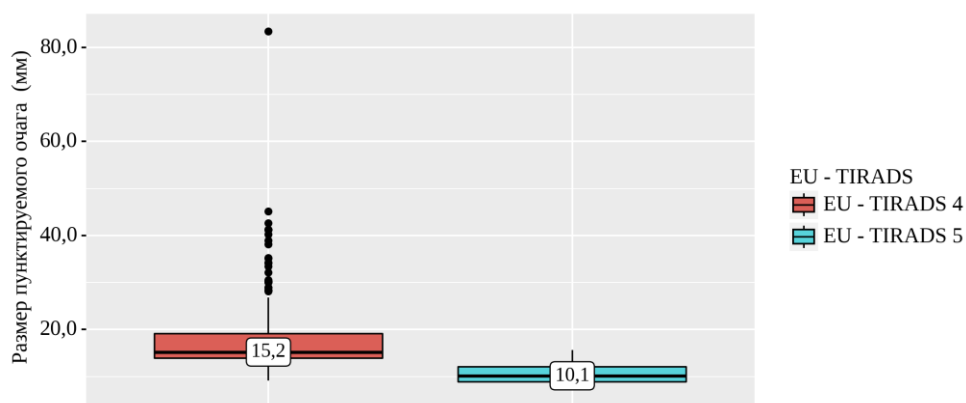


Рисунок 32. Анализ размера пунктируемого очага в зависимости от присвоенной категории EU - TIRADS.

Размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS 4 составил 15,2 (13,9 – 15,1) мм, при этом размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS

5, составил 10,1 (8,8 – 12,1) мм. В связи с чем был проведен анализ размера пунктируемого очага в зависимости от послеоперационной гистологической верификации, представленной на рисунке 33.

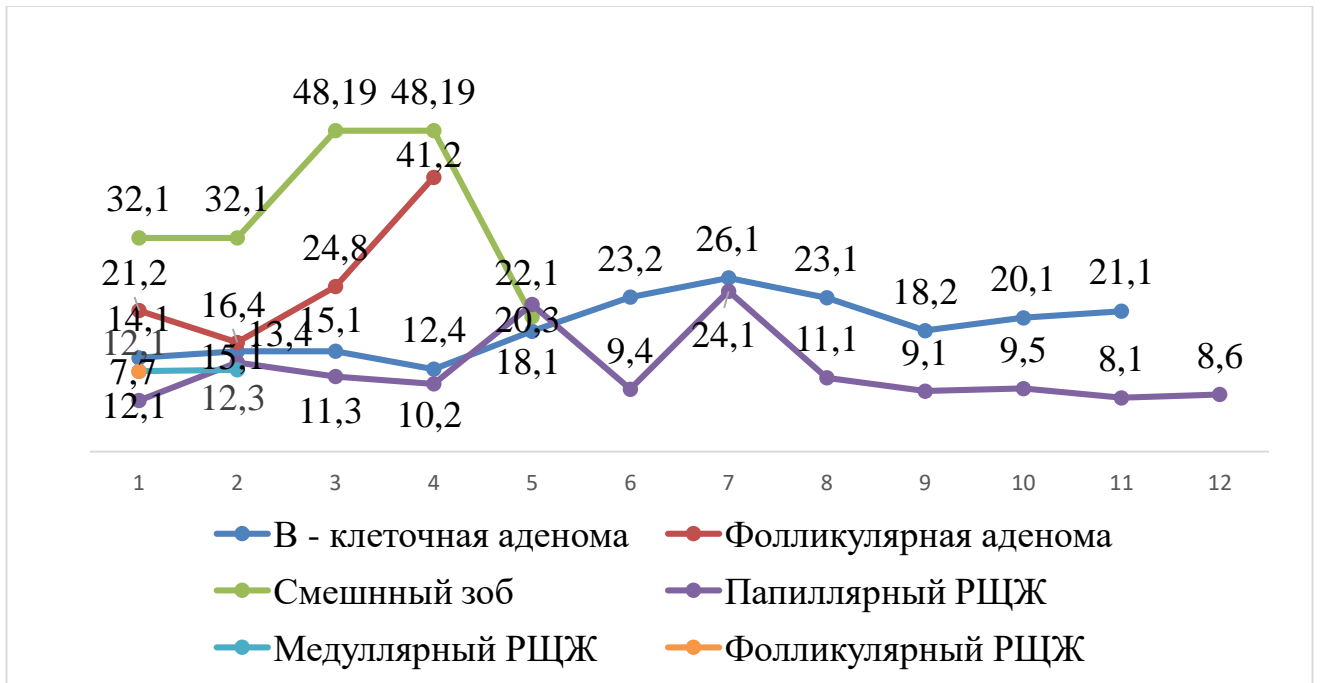


Рисунок 33. Распределение размеров очагов ЩЖ в зависимости от гистологической верификации.

При анализе размера пунктируемого очага в зависимости от гистологической верификации были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на уменьшение размеров злокачественных образований в диагностическом алгоритме поиска РЩЖ. В связи с чем необходимость проведения УЗИ ЩЖ является статистически оправданным.

При мультипараметрическом УЗИ ЩЖ определялись преимущественно множественные образования ЩЖ как в контрольной – 106 (79,1%), так и основной 107 (54,3%) группах, на долю единичных очагов приходилось 28 (20,9%) контрольной и 90 (45,7%) основной групп пациентов. Все пунктируемые очаги имели преимущественно гипэхогенную структуру, контрольная группа – 132 (98,5%), основная группа – 192 (97,4%), солидную структуру 125 (93,3%) и 176 (89,3%) соответственно. Микрокальцинаты выявлены у 1 (0,7%) пациента из контрольной группы и 10 (5,1%) пациентов основной группы.

Оценка васкуляризации образований ЩЖ определялось с помощью ЦДК, ЭД. Все изменения подразделялись на 6 типов в соответствии с дополнениями к имеющиеся классификации (таблица 10). Поскольку к 1 типу относятся аваскулярные образования ЩЖ, которые чаще представлены коллоидными узлами, не имеющими показаний к проведению биопсии, это послужило поводом для исключения их из статистической выборки.

Таблица 19. Оценка васкуляризации очагов ЩЖ.

Показатели	Категории	Группа пациентов	
		Контрольная группа	Основная группа
		Абс. (%)	Абс. (%)
Тип кровотока (ЦДК, ЭД)	2 тип	15 (11,2)	24 (12,2)
	3 тип	42 (31,1)	77 (39,1)
	4 тип	50 (37,3)	60 (30,5)
	5 тип	24 (17,9)	29 (14,7)
	6 тип	2 (1,5)	7 (3,5)

Исходя из представленной таблицы, наиболее выражен 3 и 4 типы кровоснабжения очагов как в контрольной группе – 42 (31,1%) и 50 (37,3%), так и основной группе – 77 (39,1%) и 60 (30,5%) соответственно.

Все указанные параметры мультипараметрического УЗИ необходимы для определения стратификационного риска РЩЖ, за исключением доплеровских методов исследования (ЦДК, ЭД) и данных эластографии (SE и 2D – SWE), поскольку для определения категории TI – RADS необходимы данные только

В – режима. Однако согласно рекомендациям, WFUMD применение доплеровских методов и эластографии являются дополнительными методами, позволяющие укрепить мнение специалиста в выбранной категории TI – RADS, но не должно влиять на повышение или понижение категории. Поэтому был проведен анализ данных методик в зависимости от установленных категорий TI – RADS. Анализ EU - TIRADS в зависимости от типа кровотока обеих групп пациентов, представленный в таблице 11.

Таблица 11. Анализ EU - TIRADS в зависимости от типа кровотока

Показатель	Категории	Тип кровотока (ЦДК, ЭД)				
		2 тип	3 тип	4 тип	5 тип	6 тип
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
EU - TIRADS	EU - TIRADS 4	39 (100,0)	122 (100,0)	108 (98,2)	49 (92,5)	3 (42,9)
	EU - TIRADS 5	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	4 (7,5)	4 (57,1)

Примечание: – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе EU - TIRADS в зависимости от типа кровотока, были установлены существенные различия ($p < 0,001$), что способствовало выполнению анализа гистологической верификации в зависимости от типа кровотока (рисунок 34).

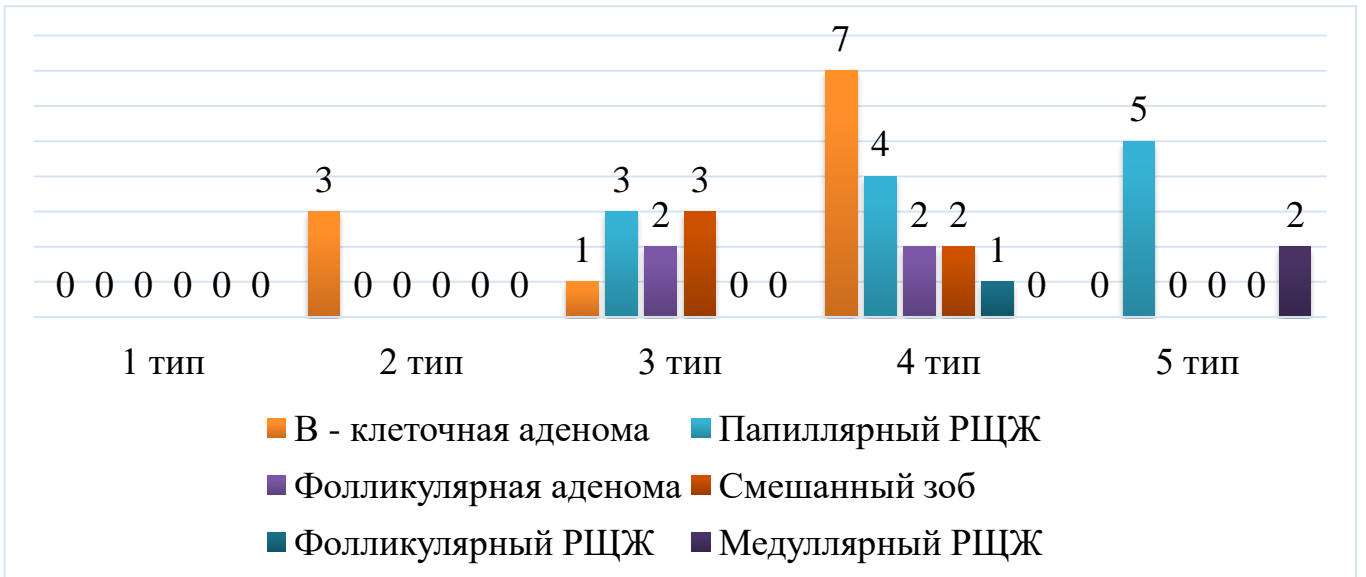


Рисунок 34. Распределение типов кровотока в очаге в зависимости от послеоперационной гистологической верификации.

Исходя из полученных данных при сопоставлении гистологической верификации в зависимости от типа кровотока, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Для злокачественных образований ЩЖ характерен 6 тип кровотока, особенно для ПРЦЖ – 5 (71,4 %) и МРЦЖ – 2 (28,6%). В доброкачественных образованиях и образованиях без последующего оперативного лечения, 6 типа выявлено не было. Однако, как для доброкачественных, так и для злокачественных образований ЩЖ характерно наличие интранодулярного кровотока, фолликулярная аденома – 2 (3,8%), В – клеточная аденома – 7 (13,2%), ФРЦЖ – 1 (1,9%), ПРЦЖ – 4 (7,5%), что указывает о необходимости дополнительных диагностических методик.

Был проведен анализ жесткости образований ЩЖ с помощью SE, полученные результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Распределение жесткости очагов по данным SE (типы по Ueno).

Показатели	Категории	Группа пациентов	
		Контрольная группа	Основная группа
		Абс. (%)	Абс. (%)
Компрессионная эластография (тип по Ueno)	1 тип	0 (0,0)	0 (0,0)
	2 тип	77 (57,4)	84 (42,6)
	3 тип	49 (36,6)	92 (46,7)
	4 тип	6 (4,5)	15 (7,6)
	5 тип	2 (1,5)	6 (3,1)
	BGR	0 (0,0)	0 (0,0)

У пациентов контрольной и основных групп наиболее распространенным являлся 2 тип – 77 (57,4%), 84 (42,6%), и 3 тип – 49 (36,6%), 92 (46,7%) соответственно.

Далее был проведен анализ полуколичественной оценки с помощью определения коэффициента деформации (SR) в зависимости от категории EU – TIRADS, представленного в таблице 13.

Таблица 13. Анализ коэффициента деформации при компрессионной эластографии в зависимости от категории EU - TIRADS

Показатель	Категории	Strain Ratio			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
EU - TIRADS	EU - TIRADS 4	2,5	2,2 – 2,8	321	< 0,001*
	EU - TIRADS 5	3,6	3,2 – 4,1	10	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе коэффициента SR в зависимости от EU - TIRADS, были установлены существенные различия ($p < 0,001$), которые представлены в виде коробчатой диаграммы (рисунок 35).

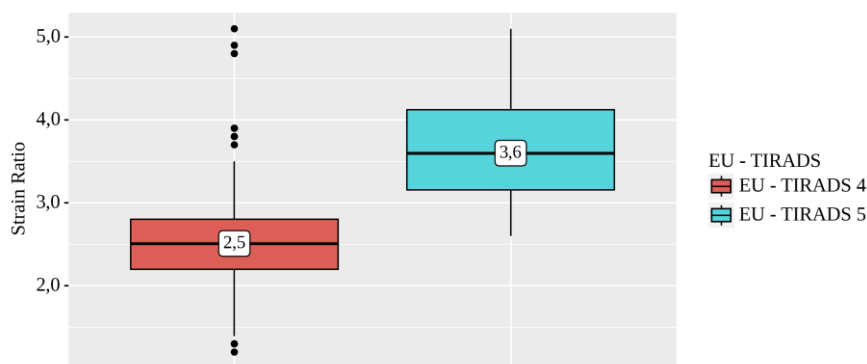


Рисунок 35. Анализ SR в зависимости от EU - TIRADS

Медиана коэффициента SR при EU – TIRADS 5 составила 3,6, а при EU – TIRADS 4 – 2,5. В связи с чем при оценке зависимости вероятности EU - TIRADS 5 от SR с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 36).

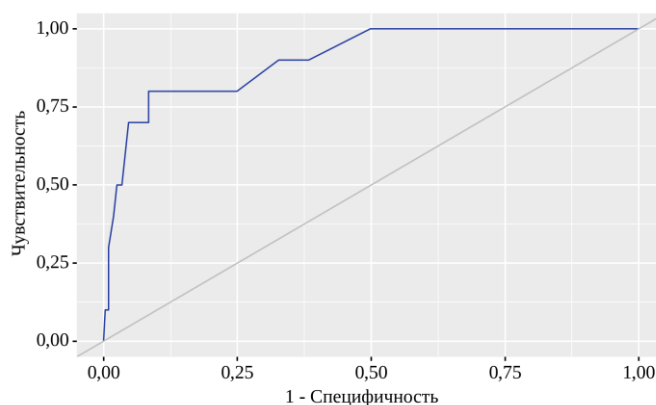


Рисунок 36. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности EU - TIRADS от SR.

Площадь под ROC-кривой составила $0,905 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,779 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Далее выполнен анализ чувствительности и специфичности SR, представленный на рисунке 37.

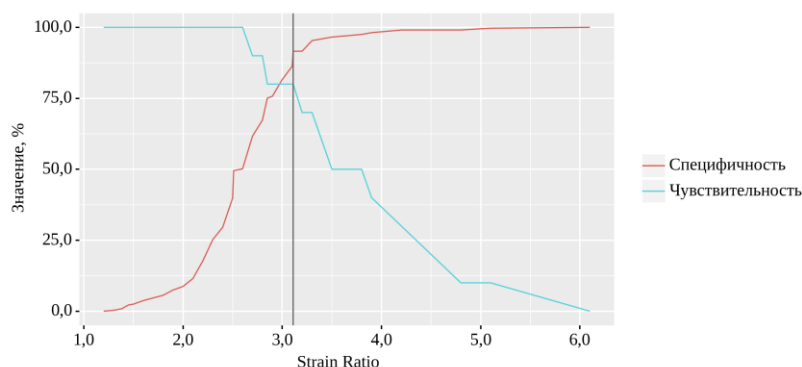


Рисунок 37. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений SR

Пороговое значение SR в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,110. EU - TIRADS 5 прогнозировалось при значении SR выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность SR составили 80,0% и 91,6%, соответственно. Далее нами был выполнен анализ SR в зависимости от гистологической верификации, представленный в таблице 14.

Таблица 14. Анализ коэффициента деформации при компрессионной эластографии в зависимости от гистологической верификации

Показатель	Категории	Strain Ratio			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Гистологическая верификация	Не проводилась	2,5	2,2 – 2,8	296	$< 0,001^*$ РВ - клеточная аденома – Не проводилась = 0,025 РПапиллярный РЦЖ – Не проводилась < 0,001
	В - клеточная аденома	2,9	2,9 – 3,0	11	
	Папиллярный РЦЖ	3,9	3,8 – 4,8	12	
	Фолликулярная аденома	2,9	2,4 – 3,4	4	
	Смешанный зоб	3,2	2,3 – 3,2	5	
	Фолликулярный РЦЖ	2,8	2,8 – 2,8	1	
	Медуллярный РЦЖ	4,0	3,9 – 4,1	2	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при оценке SR в зависимости от гистологической верификации, были установлены существенные различия ($p < 0,001$). При злокачественных образованиях ЩЖ отмечается значительное повышение показателя SR (МРЦЖ – 4,0. ПРЦЖ – 3,9).

Помимо качественных показателей жесткости в ходе исследования был проведен анализ 2D - SWE в зависимости от контрольной и основной групп пациентов. Количественные показатели жесткости образований ЩЖ составили 27,4 и 31,2 кПа у контрольной и основной групп соответственно. Также был проведен сравнительный анализ 2D - SWE в зависимости от категории EU – TIRADS, представленный в таблице 15.

Таблица 15. Анализ двумерной эластографии сдвиговых волн в зависимости от EU - TIRADS

Показатель	Категории	2D - SWE			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
EU - TIRADS	EU - TIRADS 4	29,1	25,6 – 32,1	321	< 0,001*
	EU - TIRADS 5	47,5	39,1 – 54,8	10	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке 2D - SWE в зависимости от EU - TIRADS, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). В связи с чем выполнена оценка зависимости вероятности EU - TIRADS 5 от 2D - SWE с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 38).

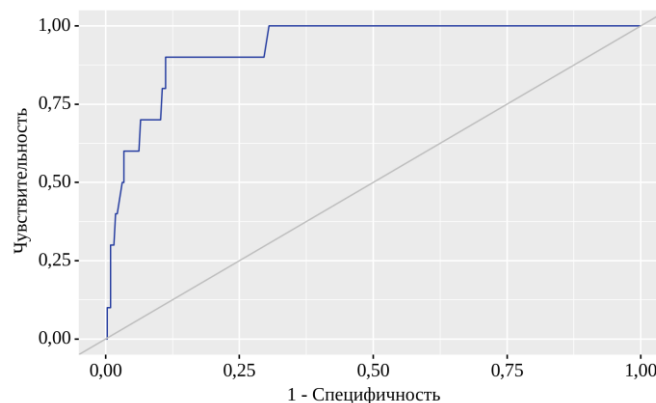


Рисунок 38. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности EU - TIRADS от эластографии сдвиговых волн (2D – SWE).

Площадь под ROC-кривой составила $0,932 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,823 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Был выполнен анализ чувствительности и специфичности 2D - SWE в зависимости от пороговых значений 2D – SWE (рисунок 39).

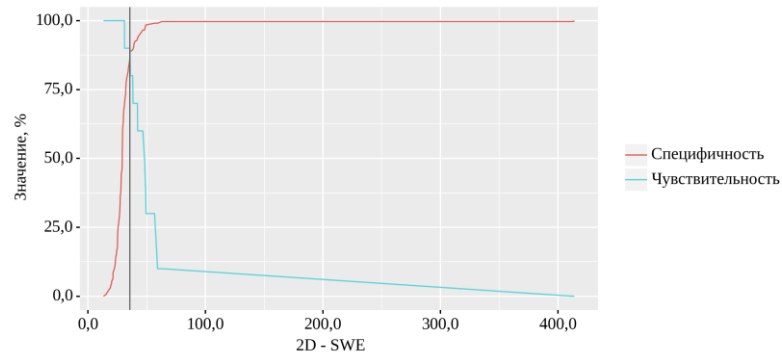


Рисунок 39. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений эластографии сдвиговых волн (2D – SWE).

Пороговое значение 2D - SWE в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 35,800. EU - TIRADS 5 прогнозировалось при значении 2D - SWE выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность 2D - SWE составили 90,0% и 88,8%, соответственно. Это способствовало проведению анализа 2D - SWE в зависимости от послеоперационной гистологической верификации, представленного в таблице 27.

Таблица 16. Анализ информативности метода эластографии сдвиговых волн (2D – SWE) в зависимости от гистологической верификации

Показатель	Категории	2D - SWE			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Гистологическая верификация	Не проводилась	29,1	25,4 – 31,2	296	$< 0,001^*$ РВ - клеточная аденома – Не проводилась = 0,029 РПапиллярный РЦЖ – Не проводилась $< 0,001$
	В - клеточная аденома	34,3	31,2 – 35,5	11	
	Папиллярный РЦЖ	49,1	47,9 – 57,1	12	
	Фолликулярная аденома	36,0	29,5 – 43,0	4	
	Смешанный зуб	34,5	25,2 – 35,6	5	
	Фолликулярный РЦЖ	42,1	42,1 – 42,1	1	
	Медуллярный РЦЖ	55,7	52,0 – 59,4	2	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа 2D - SWE в зависимости от гистологической верификации, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Количественные показатели жесткости при злокачественных образованиях ЩЖ были значительно превышали показатели при доброкачественных изменениях, ПРЩЖ – 49,1 (47,9 – 57,1) кПа, МРЩЖ – 55,7 (52,0 – 59,4) кПа.

Выполнен анализ корреляционной связи между данными мультипараметрического УЗИ с необходимостью выполнения ТАБ, которая составила 0,821 по шкале Чеддока, что соответствует сильной связи.

3.3. Результаты тонкоигольной и вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов контрольной и основных групп

Все данные мультипараметрического УЗИ ЩЖ учитывались для определения зоны биопсии в случае ТАБ, а также выбора уровня разряжения в случаях v – ТАБ.

У пациентов контрольной группы ТАБ выполнялась по методу «Free hand» с использованием шприца типа LUER объемом 10 мл. У пациентов основной группы, в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ ЩЖ создавалась балловая система, от суммы баллов выбирался уровень разряжения в диапазоне от -0,3 bar до -0,8 bar, представленная в таблице 17.

Таблица 17. Стандартизированные ультразвуковые признаки описания очаговых образований щитовидной железы и выбора уровня разряжения для v – ТАБ.

№	Ультразвуковые признаки		Баллы	Контрольная группа	Основная группа
				Абс. (%)	Абс. (%)
1	Количество очагов	Единичный	2	58 (43,2)	90 (45,7)
		Множественные	1	76 (56,8)	107 (54,3)
2	Размеры очагов	До 0,5 см	1	0 (0)	0 (0)
		0,5 – 1,0 см	1	1 (16,7)	5 (83,3)
		1,0 – 2,0	1	114 (45,2)	138 (54,8)
		Более 2,0 см	0	19 (26,0)	54 (74,0)
3	Пространственная ориентация	Горизонтальная («шире чем выше»)	0	133 (99,3)	180 (91,4)
		Вертикальная («выше чем шире»)	2	1 (0,7)	7 (3,6)
		Неправильная	1	0	10 (5,1)
4	Контур очага	Четкие	0	132 (98,5)	190 (96,4)
		Нечеткие	1	2 (1,5)	7 (3,6)
5	Границы очага	Ровные	0	133 (99,3)	185 (93,9)
		Неровные	1	1 (0,7)	12 (6,1)
6	Эхогенность очага	Гиперэхогенный	0	0	0
		Изоэхогенный	1	2 (1,5)	5 (2,5)
		Гипоэхогенный	2	132 (98,5)	192 (97,5)

7	Эхоструктура очага	Кистозная	0	0 (0,0)	0 (0,0)
		Кистозно – солидная	1	9 (6,7)	14 (7,1)
		Солидно - кистозная	1	0 (0,0)	7 (3,6)
		Солидная	2	125 (93,3)	176 (89,3)
8	Наличие ободка «Halo»	Присутствует	0	16 (11,9)	33 (16,8)
		Отсутствует	1	118 (88,1)	164 (83,2)
9	Наличие включений в очаге	Микрокальцинаты	2	2 (1,5)	10 (5,1)
		Макрокальцинаты	0	2 (1,5)	20 (10,2)
		Отсутствуют	0	130 (97,0)	167 (84,8)
10	Васкуляризация очага	1 тип	0	0 (0)	0 (0)
		2 тип	1	15 (11,2)	24 (12,2)
		3 тип	2	42 (31,1)	77 (39,1)
		4 тип	3	50 (37,3)	60 (30,5)
		5 тип	4	24 (17,9)	29 (14,7)
		6 тип	5	2 (1,5)	7 (3,5)
11	Качественная оценка жесткости очага (SE) по Ueno	I тип	0	0 (0)	0 (0)
		II тип	1	77 (57,4)	84 (42,6)
		III тип	2	49 (36,6)	92 (46,7)
		IV тип	3	6 (4,5)	15 (7,6)
		V тип	3	2 (1,5)	6 (3,1)
		BGR	0	0 (0)	0 (0)
12	Полуколичественная оценка жесткости очага (Strain Ratio)	До 2,0	0	10 (7,5)	27 (13,7)
		2,0 – 3,0	1	103 (76,9)	138 (70,1)

		Более 3,0	2	21 (15,6)	32 (16,1)
13	Количественная оценка жесткости очага (2D – SWE)	До 2 м/с (до 20 кПа)	0	12 (9,0)	15 (7,6)
		2,0 – 4,0 м/с (20 – 40 кПа)	1	120 (89,5)	174 (87,8)
		Более 4,0 м/с (более 40 кПа)	2	2 (1,5)	8 (4,1)
14	Выбор уровня разряжения v – ТАБ (сумма баллов)	3 – 9	- 0,3 bar	0 (0)	54 (27,4)
		10 – 15	- 0,5 bar	0 (0)	126 (64,0)
		Более 15	- 0,8 bar	0 (0)	17 (8,6)
15	Объем шприца для ТАБ	Независимо от количества баллов	10 мл	134 (100,0)	0 (0)

Исходя из данных таблицы 28, v – ТАБ при давлении -0,3 bar, выполнено 54 (27,4%), -0,5 bar – 126 (64,0%), -0,8 bar – 17 (8,6%) пациентам основной группы. Всем пациентам контрольной группы ТАБ выполнялось независимо от количества баллов, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ применялось для определения необходимой зоны интереса.

После биопсии весь цитологический материал распределялся согласно классификации Bethesda 2017, поэтому был проведен анализ группы Bethesda в зависимости от уровня разряжения при биопсии, представленный в таблице 18.

Таблица 18. Анализ цитологических заключений по Bethesda в зависимости от ТАБ.

Показатель	Категории	ТАБ (давление)				p
		Шприц 10 мл	-0,3 bar	-0,5 bar	-0,8 bar	
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Группа Bethesda	Bethesda 1	18 (13,4)	9 (16,7)	4 (3,2)	0 (0,0)	< 0,001*
	Bethesda 2	100 (74,6)	45 (83,3)	112 (88,9)	4 (23,5)	pШприц 10 мл – -0,8 bar
	Bethesda 3	7 (5,2)	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	< 0,001
	Bethesda 4	8 (6,0)	0 (0,0)	6 (4,8)	1 (5,9)	p-0,5 bar – -
	Bethesda 5	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (70,6)	0,8 bar < 0,001

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице при сопоставлении группы Bethesda в зависимости от ТАБ, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Наибольшее количество заключений Bethesda 1, 3 получилось при выполнении ТАБ шприцом 10 мл – 18 (13,4%), 7 (5,2%) соответственно. Наибольшее количество информативных доброкачественных очагов ЦЖ (Bethesda 2) выявлено при уровне давления -0,5 bar – 112 (88,9%). Наибольшее количество информативного цитологического материала с высоким риском злокачественности (Bethesda 5) выявлено при давлении -0,8 bar – 12 (70,6%).

Также был выполнен корреляционный анализ между показателями жесткости очагов ЦЖ по данным SE и 2D – SWE с уровнем отрицательного давления для получения информативного цитологического заключения. Теснота связи по шкале Чеддока составила 0,834, что составляет высокую связь.

В связи с полученными данными был проведен анализ информативности цитологических заключений в зависимости типа биопсии, где к категории неинформативного результата относятся категории Bethesda 1, 3. Поскольку

данные категории требуют повторной проведении биопсии и не дают возможность определения дальнейшей тактики ведения пациента. К категории информативного результата относятся заключения Bethesda 2, 4, 5. Полученные данные представлены в таблице 19.

Таблица 19. Анализ информативности цитологических заключений по Bethesda в зависимости от типа биопсии.

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				p
		Шприц 10 мл	-0.3 bar	-0.5 bar	-0.8 bar	
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Группа Bethesda	Неинформативный результат	25 (18,7)	9 (16,7)	8 (6,3)	0 (0,0)	0,007* pШприц 10 мл – -0.5 bar = 0,017
	Информативный результат	109 (81,3)	45 (83,3)	118 (93,7)	17 (100,0)	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе информативности цитологических заключений по Bethesda в зависимости от типа биопсии, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$). Полученные результаты продемонстрированы на столбиковой диаграмме (рисунок 40).

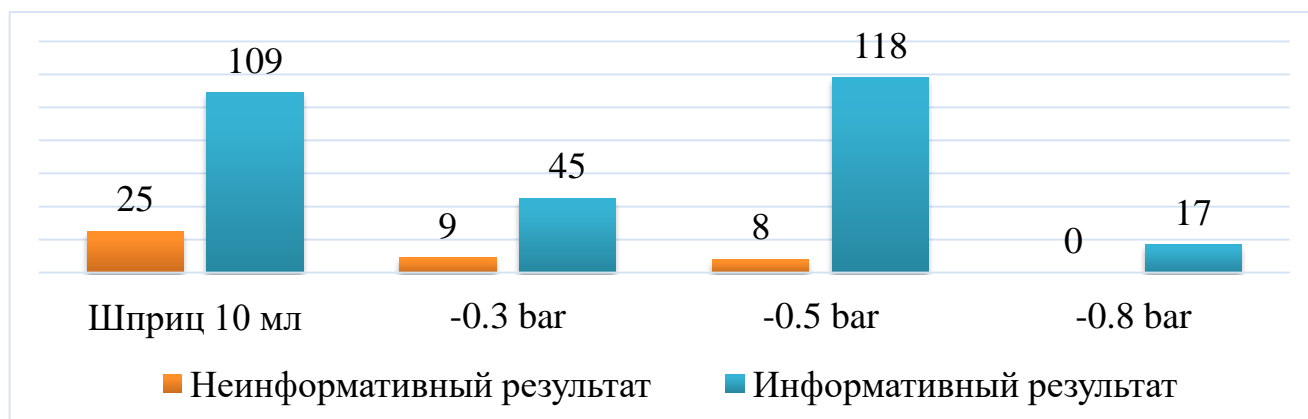


Рисунок 40. Анализ информативности цитологических заключений по Bethesda в зависимости от типа биопсии.

Максимальное значение неинформативного результата определялось при выполнении биопсии шприцом 10 мл – 25 (18,7%), минимальное при выполнении биопсии при уровне разряжения -0,8 bar – 0 (0). При оценке зависимости вероятности информативного результата от ТАБ шприцом 10 мл с помощью ROC – анализа была получена следующая кривая (рисунок 41).

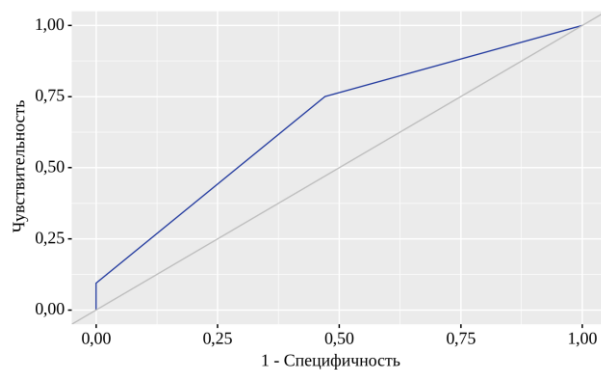


Рисунок 42. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности информативности цитологических заключений по Bethesda от ТАБ.

Площадь под ROC-кривой составила $0,662 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,540 – 0,783. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,009$). Был построен анализ чувствительности и специфичности ТАБ в зависимости от пороговых значений ТАБ (рисунок 42).

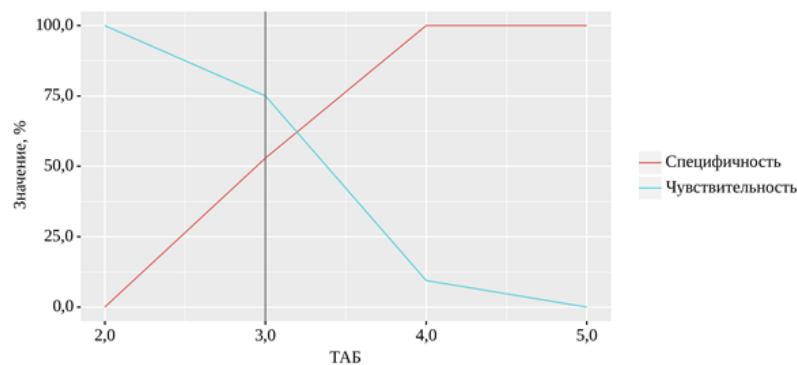


Рисунок 42. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ТАБ.

Пороговое значение ТАБ шприцом 10 мл в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,000. Информативный результат прогнозировалось при значении ТАБ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность ТАБ составили 75,0% и 52,9%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 94,4, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 16,7.

Далее выполнена оценка зависимости вероятности от v - ТАБ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 43).

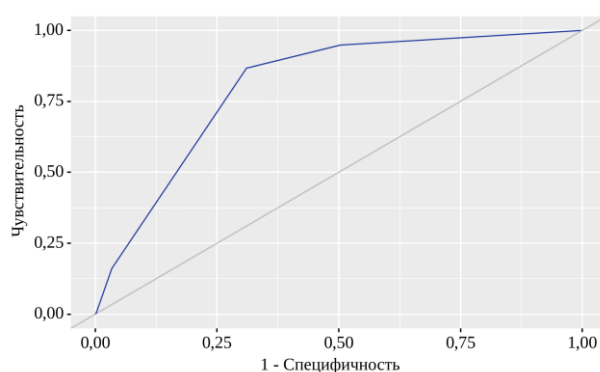


Рисунок 43. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя информативности цитологических заключений по Bethesda от v – ТАБ.

Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,875. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Был построен анализ чувствительности и специфичности v – ТАБ в зависимости от пороговых значений v - ТАБ (рисунок 44).

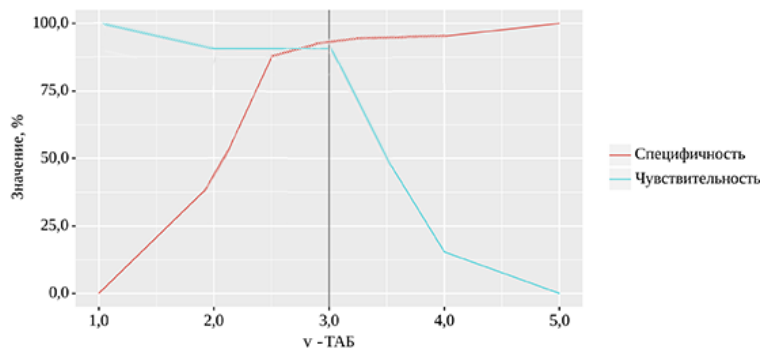


Рисунок 44. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений v - ТАБ

Пороговое значение показателя v – ТАБ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,000. Информативный результат прогнозировался при значении v - ТАБ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность v - ТАБ составили 95,6% и 92,5%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 98,9, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 5,7.

В ходе исследования проведен анализ пациентов с наличием предыдущих инвазивных манипуляций с выбором уровня разряжения в зависимости от данных УЗИ. Полученные данные изображены в виде столбиковой диаграммы (рисунок 45).

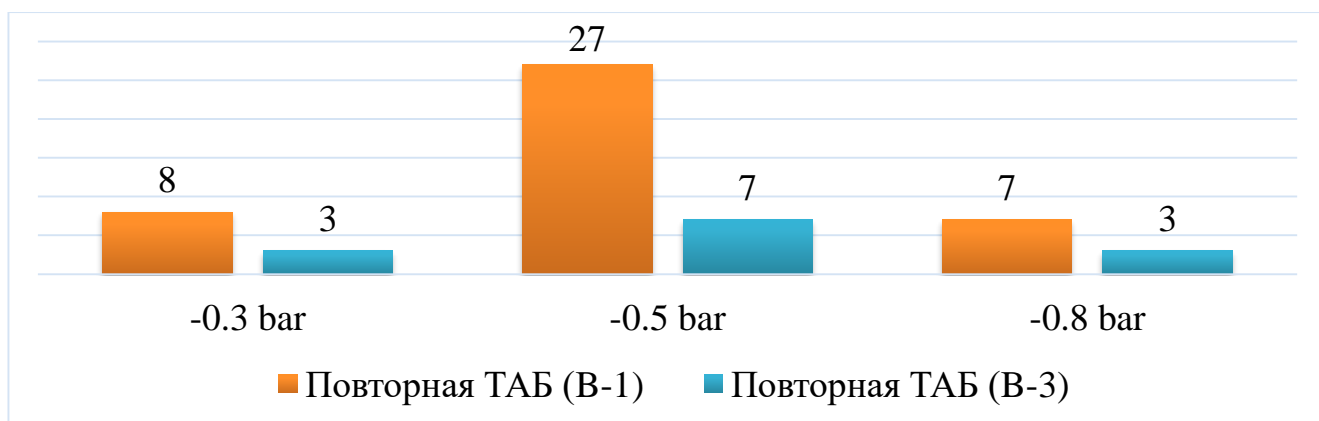


Рисунок 45. Анализ предыдущих инвазивных манипуляций и выбор уровня разряжения для v - ТАБ

Неинформативным предыдущим цитологическим результатом (Bethesda 1) было 42 (21,3%) пациента основной группы, с неопределенным цитологическим заключением (Bethesda 3) – 13 (6,6%) пациентов. В последующем полученные результаты были классифицированы по Bethesda 2017, представленные в таблице 20.

Таблица 20. Анализ группы Bethesda в зависимости от объема v - ТАБ

Показатель	Категории	v – ТАБ (объем)		
		-0.3 bar	-0.5 bar	-0.8 bar
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Группа Bethesda	Bethesda 1	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bethesda 2	10 (90,9)	31 (93,9)	2 (33,3)
	Bethesda 3	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)
	Bethesda 4	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (16,7)
	Bethesda 5	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)

Исходя из полученных данных неинформативными результатами повторной биопсии с использованием v – ТАБ было 2 пациента: Bethesda 1 – 1 (давление -0,3 bar), Bethesda 3 – 1 (давление -0,5 bar).

Был проведен анализ наличия осложнений в зависимости от типа проведенной биопсии с последующим динамическим наблюдением за контрольной и основной группами сразу после биопсии (таблица 21), через 1 час, через 3 дня и через 3 месяца.

Таблица 21. Анализ наличия осложнений в зависимости от ТАБ сразу после процедуры.

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				p
		Шприц 10 мл	-0.3 bar	-0.5 bar	-0.8 bar	
		Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Наличие осложнений	Отсутствуют	123 (91,8)	54 (100,0)	110 (87,3)	12 (70,6)	0,039*
	Болевой синдром	10 (7,5)	0 (0,0)	14 (11,1)	5 (29,4)	

	Интрапаренхиматозная гематома	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
	Подкожная гематома	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сопоставления наличия осложнений в зависимости от ТАБ, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,039$). Полученные результаты представлены на рисунке 45.

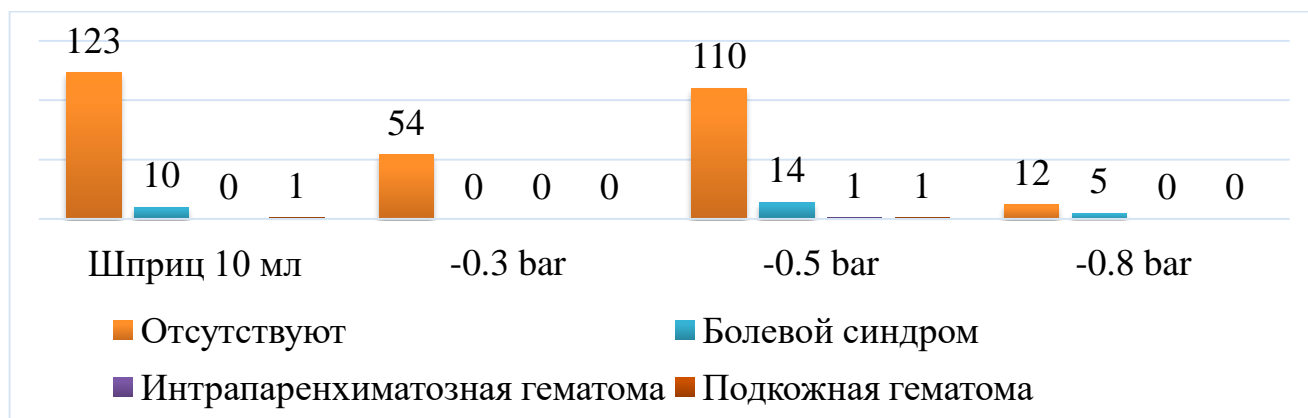


Рисунок 45. Анализ наличия осложнений в зависимости от ТАБ

Определялось увеличение частоты болевого синдрома при увеличении отрицательного давления в у пациентов основной группы (-0,5 bar – 14 (11,1%), -0,8 bar – 5 (29,4%)) по сравнению с контрольной группой (10 (7,5%)). Был выполнен анализ контрольного УЗИ ЩЖ через 1 час в зависимости от ТАБ. При сопоставлении контрольного УЗИ ЩЖ через 1 час в зависимости от ТАБ, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,288$), что указывает об отсутствии выраженной статистической разницы осложнений у пациентов основной и контрольной групп через 1 час после проведения биопсии. Полученные результаты представлены на рисунке 46.

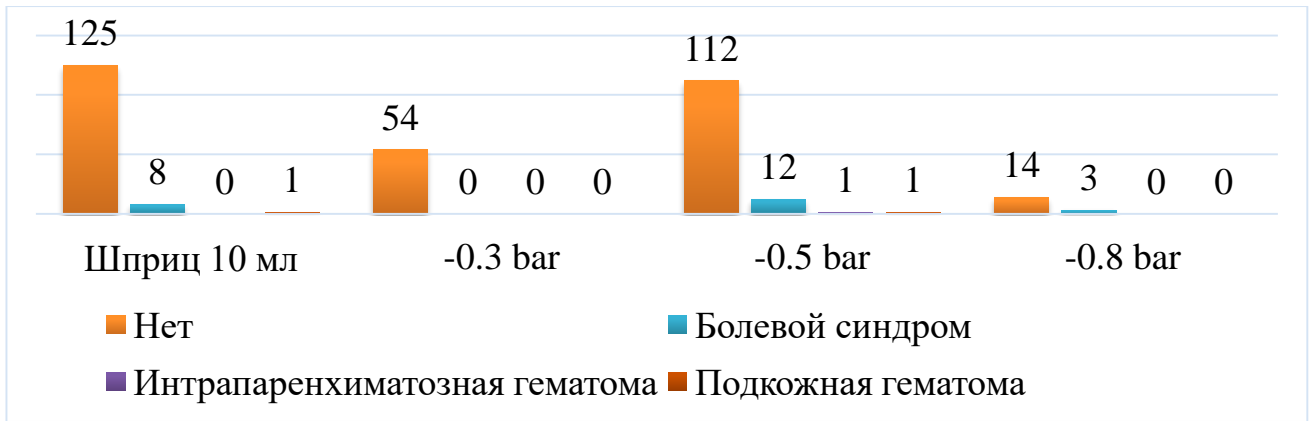


Рисунок 46. Анализ наличия осложнений ЩЖ через 1 час в зависимости от ТАБ.

Определялось уменьшение частоты болевого синдрома у пациентов основной (-0,5 bar – 12 (9,5%), -0,8 bar – 3 (17,6%)) и контрольной групп (8 (6,0%)).

Далее проведен анализ контрольного УЗИ ЩЖ через 3 дня в зависимости от ТАБ. При сопоставлении контрольного УЗИ ЩЖ через 3 дня в зависимости от ТАБ, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,465$), что указывает об отсутствии выраженной статистической разницы осложнений у пациентов основной и контрольной групп через 3 дня после проведения биопсии. Полученные результаты представлены на рисунке 47.

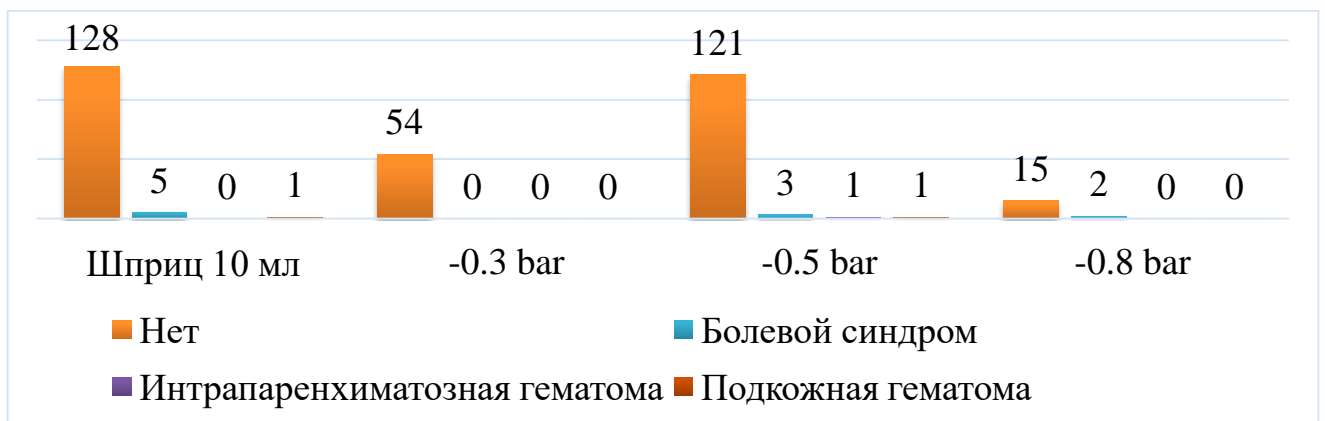


Рисунок 47. Анализ наличия осложнений через 3 дня в зависимости от ТАБ

Определяется уменьшение частоты болевого синдрома у пациентов основной (-0,5 bar – 3 (2,4%), -0,8 bar – 2 (11,8%)) и контрольной групп (5 (3,7%)).

И последним в ходе динамического наблюдения выполнен анализ контрольного УЗИ ЩЖ через 3 месяца в зависимости от ТАБ. При оценке

контрольного УЗИ ЩЖ через 3 месяца в зависимости от ТАБ, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,902$). Полученные результаты представлены на рисунке 48.

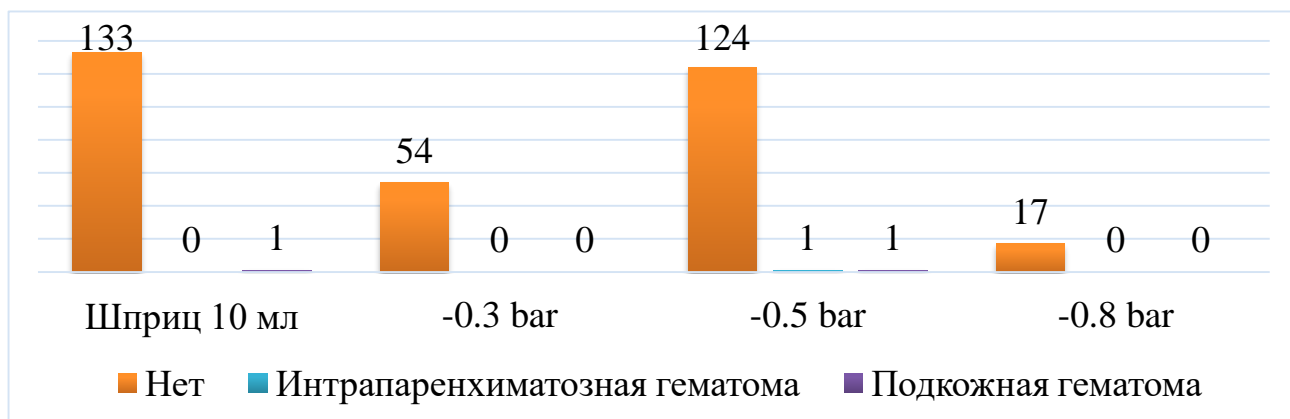


Рисунок 48. Анализ контрольного УЗИ ЩЖ через 3 месяца в зависимости от ТАБ

Определялось уменьшение частоты болевого синдрома с сохранением симптоматики только у 1 (0,8%) пациента основной группы.

3.4 Клинические примеры

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка М., 30 лет.

Анамнез жизни: проживала в районе с благоприятным радиационным фоном. Наследственность не отягощена: у близких родственников патологии щитовидной железы не выявлено.

Анамнез болезни: последние 6 месяцев беспокоят приступы тревоги, эмоциональная лабильность. Обратилась за помощью к клиническому психологу, также было рекомендовано консультация эндокринолога. Эндокринологом были назначено исследования гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3св., Т4св.) и УЗИ ЩЖ. При проведении УЗИ ЩЖ было выявлено очаговое образование в правой доле, категория EU – TIRADS 5. Назначены дополнительные анализы: кальцитонин. Пациентка направлена в отделение Диагностических и

малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница №1» для решения вопроса проведения ТАБ.

Жалобы: чувство тревоги, эмоциональная лабильность.

Объективно: визуально кожные покровы шеи не изменены, послеоперационных рубцов, травматических изменений не выявлено. При пальпации ЩЖ узловых образований, загрудинного расположения щитовидной железы не выявлено. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

Лабораторные показатели: ТТГ – 1,3 мМЕ/мл, Т3св. – 2,9 пмоль/л, Т4св. – 13,4 пмоль/л, кальцитонин – 1,0 пг/мл.

УЗИ ЩЖ: в среднем сегменте правой доли ЩЖ определяется единичное очаговое образование, овальной формы с ровными нечеткими контурами в области капсулы, ближе к вертикальной ориентации, неоднородной выраженной гипоехогенной структуры, с наличием гиперэхогенных включений без наличия акустической тени (микрокальцинаты), размерами 17,1x19,8x24,4 мм (рисунок 49), с наличием интранодулярного и перинодулярного кровотока (тип 4) (рисунок 50), по данным SE – неоднородный очаг с преобладанием жесткого компонента (3 тип по Ueno), коэффициент SR = 4,02 (рисунок 51), жесткость по данным 2D – SWE – 77,6 кПа (рисунок 52).

Выполнение ТАБ ЩЖ: под УЗ – контролем выполнена ТАБ очагового образования ЩЖ, в канюле шприца получен цитологический материал с наличием большого количества элементов крови. По данным цитологического исследования выставляется заключение Bethesda 1 – неинформативный результат.

Выполнение v – ТАБ (рисунок 53): по данным мультипараметрического УЗИ ЩЖ выбирается уровень давления -0,8 bar, биопсия выполняется под УЗ – контролем, определяется тугое заполнение просвета иглы цитологическим материалом. По данным цитологического исследования выставляется цитологическое заключение Bethesda 5 – папиллярный рак щитовидной железы.

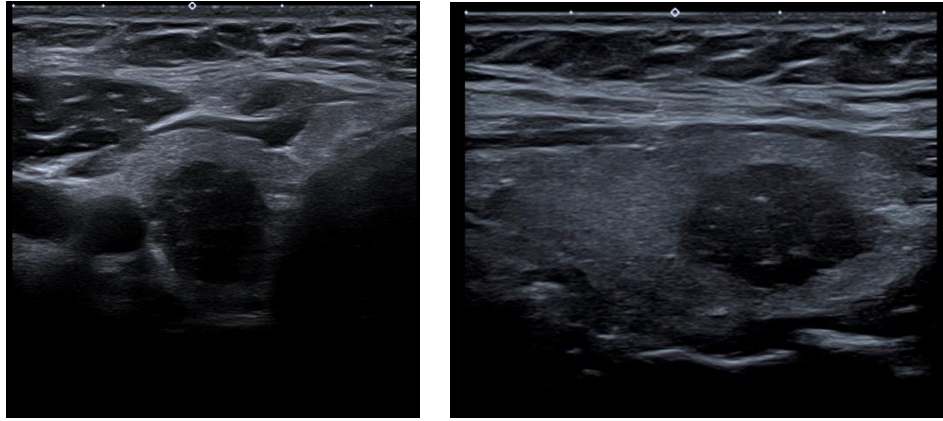


Рисунок 49. УЗИ щитовидной железы: очаговое образование в правой доле (В – режим).

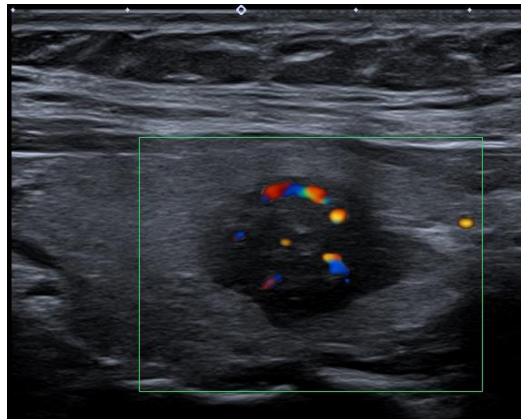


Рисунок 50. УЗИ щитовидной железы: интранодулярное кровоснабжение очага в режиме цветового доплеровского картирования.

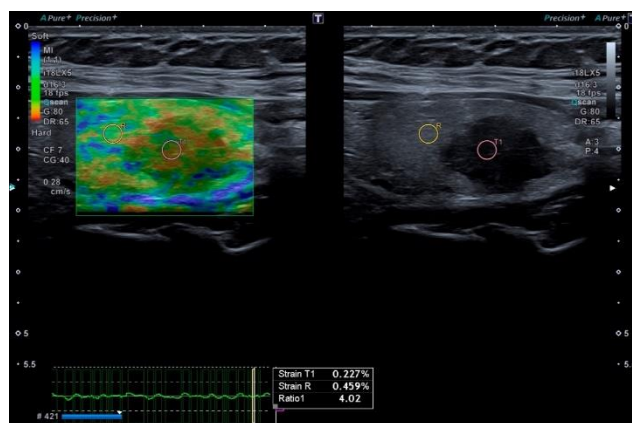


Рисунок 51. Компрессионная эластография очага щитовидной железы с полуколичественной оценкой коэффициента Strain Ratio (SR = 4,02).

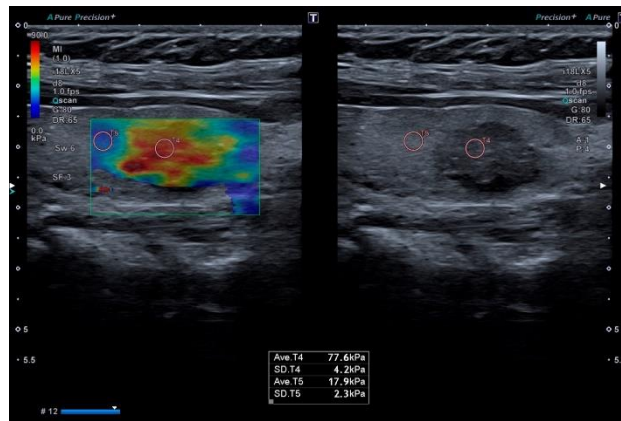


Рисунок 52. Эластография сдвиговых волн очага щитовидной железы (жесткость очага – 77,6 кПа, жесткость паренхимы – 17,9 кПа).

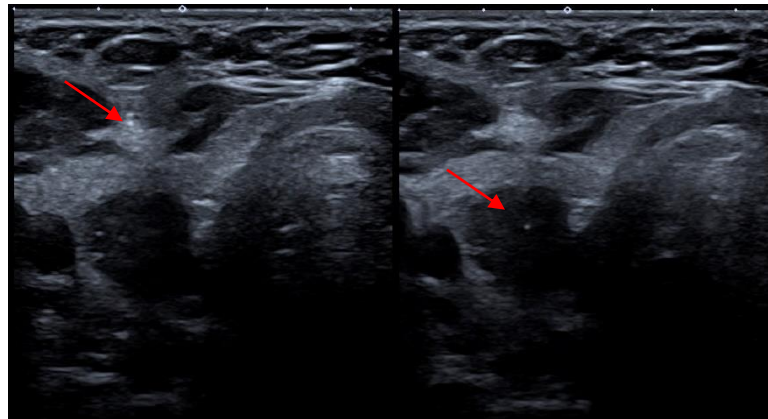


Рисунок 53. Выполнение v – ТАБ очага ЩЖ с выбором давления -0,8 bar (конец иглы указан стрелкой).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Д., 39 лет.

Анамнез жизни: проживал в районе с благоприятным радиационным фоном. Наследственность не отягощена: у близких родственников патологии щитовидной железы не выявлено.

Анамнез болезни: при исследовании сосудов шеи врачом УЗД было случайно выявлено образование ЩЖ. Рекомендовано консультация эндокринолога. Эндокринологом были назначены исследования гормонов ЩЖ (ТТГ, Т3св., Т4св.) и УЗИ ЩЖ. При проведении УЗИ ЩЖ было выявлено образование в правой доле, категория EU – TIRADS 4. Назначены дополнительные анализы: кальцитонин.

Пациент направлен в отделение Диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница №1» для решения вопроса проведения ТАБ.

Жалобы: не предъявляет

Объективно: визуально кожные покровы шеи не изменены, послеоперационных рубцов, травматических изменений не выявлено. При пальпации ЩЖ образований загрудинного расположения щитовидной железы не выявлено. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

Лабораторные показатели: ТТГ – 2,2 мМЕ/мл, Т3св. – 3,2 пмоль/л, Т4св. – 16,1 пмоль/л, кальцитонин – 1,2 пг/мл,

УЗИ ЩЖ: в среднем сегменте левой доли ЩЖ определяется образование, округлой формы с ровными четкими контурами, неоднородной гипоэхогенной структуры (рисунок 54), размерами 15,1x13,2x19,8 мм, с наличием интранодулярного и перинодулярного кровотока (тип 4) (рисунок 55), по данным SE – неоднородный очаг с преобладанием жесткого компонента (3 тип по Ueno), коэффициент SR = 2,21 (рисунок 56), жесткость по данным 2D – SWE – 38,4 кПа (рисунок 57).

Выполнено ТАБ ЩЖ: под УЗ – контролем было выполнено ТАБ образования ЩЖ в шприце определялось обильное количество элементов крови. По данным цитологического исследования выставляется заключение Bethesda 1 – неинформативный результат.

Выполнение v – ТАБ (рисунок 58): по данным мультипараметрического УЗИ ЩЖ выбирался уровень давления -0,5 bar биопсия выполнялась под УЗ – контролем, определялось заполнение просвета иглы цитологическим материалом с наличием элементов крови. По данным цитологического исследования выставляется цитологическое заключение Bethesda 2 – доброкачественные изменения.

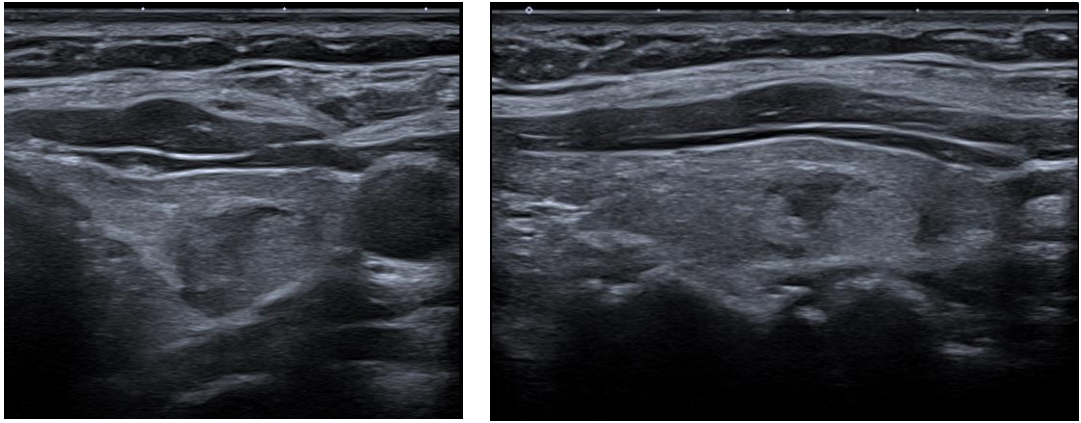


Рисунок 54. УЗИ щитовидной железы: очаговое образование в правой доле (В – режим).

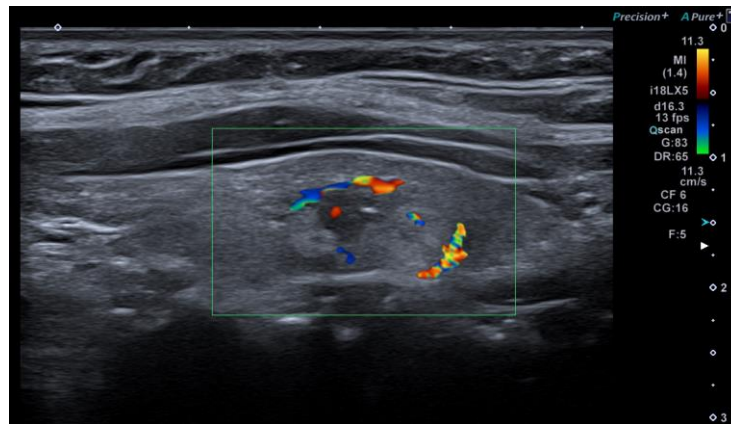


Рисунок 55. УЗИ щитовидной железы: пери- и интранодулярное кровоснабжение очага в режиме цветового доплеровского картирования.

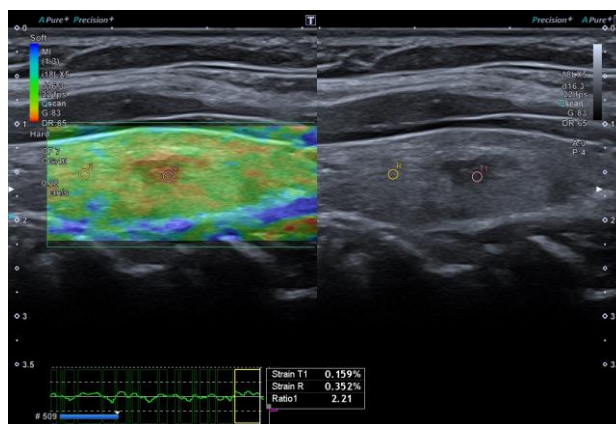


Рисунок 56. Компрессионная эластография очага щитовидной железы с полуколичественной оценкой коэффициента Strain Ratio (SR = 2,21).

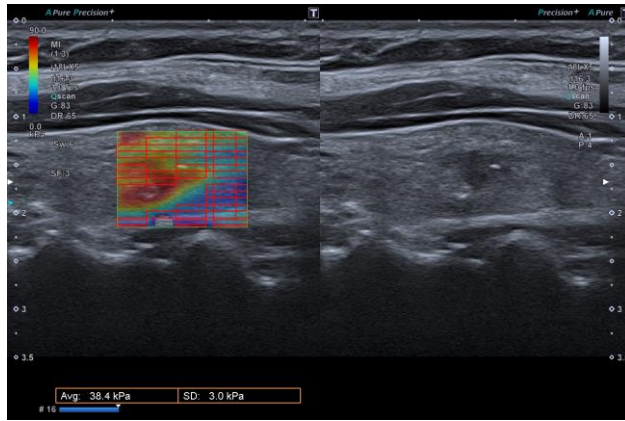


Рисунок 57. Эластография сдвиговых волн очага щитовидной железы (жесткость очага – 38,4 кПа).

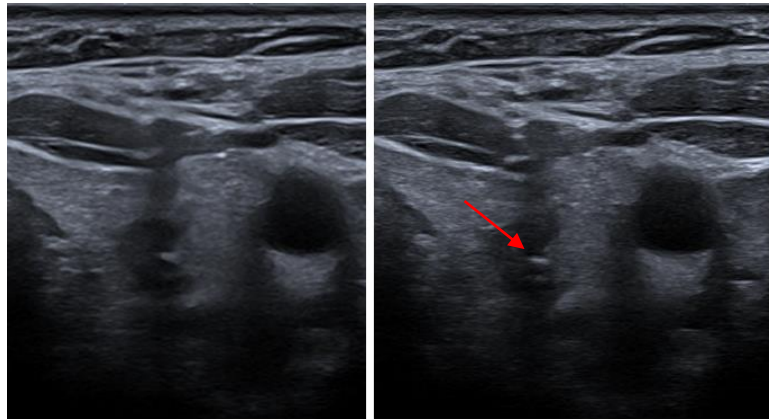


Рисунок 58. Выполнение v – ТАБ очага щитовидной железы с выбором давления -0,5 bar (конец иглы указан стрелкой).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациентка И., 42 года.

Анамнез жизни: проживала в районе с благоприятным радиационным фоном. Наследственность отягощена: мать имела многоузловой эутиреодный зоб.

Анамнез болезни: по собственному желанию пациентка выполнила УЗИ ЩЖ в платной клинике. По результатам УЗИ было выявлено очаговое образование в правой доле, категория EU – TIRADS 4. Рекомендовано консультация эндокринолога. Эндокринологом были назначены исследования гормонов ЩЖ (ТТГ, Т3св., Т4св.), онкомаркер (кальцитонин). Пациентка направлена в отделение

Диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница №1» для решения вопроса проведения ТАБ.

Жалобы: не предъявляет.

Объективно: визуально кожные покровы шеи не изменены, послеоперационных рубцов, травматических изменений не выявлено. При пальпации ЩЖ образований, загрудинного расположения щитовидной железы не выявлено. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

Лабораторные показатели: ТТГ – 1,9 мМЕ/мл, ТЗсв. – 2,4 пмоль/л, Т4св. – 10,1 пмоль/л, кальцитонин – 1,5 пг/мл.

УЗИ ЩЖ: в среднем сегменте правой доли ЩЖ определяется образование, округлой формы с ровными четкими контурами, преимущественно гипоэхогенной структуры (рисунок 59), размерами 12,2x10,4x13,2 мм, с наличием интранодулярного и перинодулярного кровотока (тип 4) (рисунок 60) по данным SE – неоднородный очаг с преобладанием жесткого компонента (3 тип по Ueno), коэффициент $SR = 2,14$ (рисунок 61) жесткость по данным 2D – SWE – 19,9 кПа (рисунок 62).

Выполнение ТАБ ЩЖ: под УЗ – контролем выполнена ТАБ образования ЩЖ в шприце определяется обильное количество элементов крови. По данным цитологического исследования выставляется заключение Bethesda 1 – неинформативный результат.

Выполнение v – ТАБ (рисунок 63): по данным мультипараметрического УЗИ ЩЖ выбирается уровень давления -0,3 bar, биопсия выполняется под УЗ – контролем, определяется заполнение просвета иглы цитологическим материалом с наличием элементов крови. По данным исследования выставляется цитологическое заключение Bethesda 2 – доброкачественные изменения.

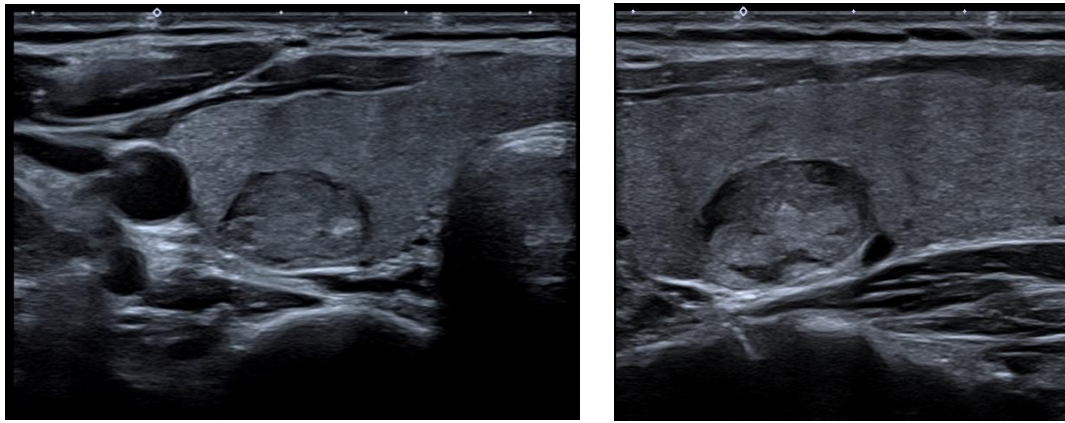


Рисунок 59. УЗИ щитовидной железы: очаговое образование в правой доле (В – режим).

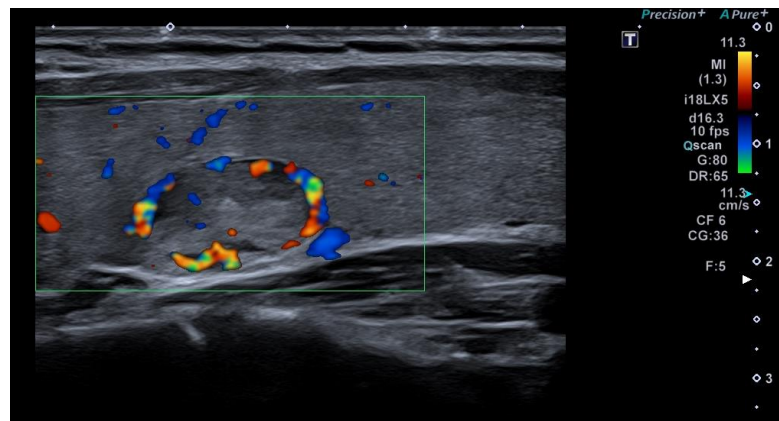


Рисунок 60. УЗИ щитовидной железы: пери- и интранодулярное кровоснабжение очага в режиме цветового доплеровского картирования.

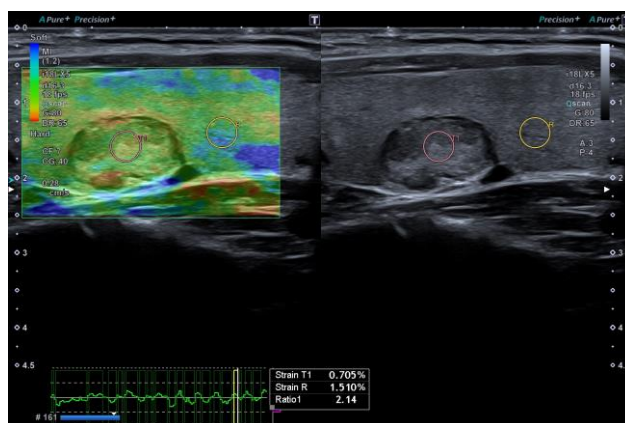


Рисунок 61. Компрессионная эластография очага щитовидной железы с полуколичественной оценкой коэффициента Strain Ratio (SR = 2,14).

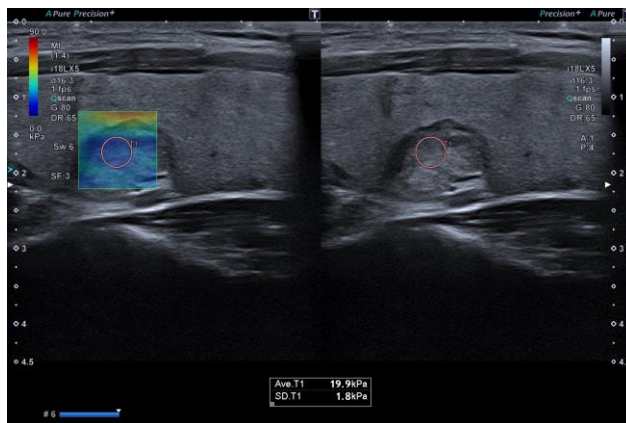


Рисунок 62. Эластография сдвиговых волн очага щитовидной железы (жесткость очага – 19,9 кПа).

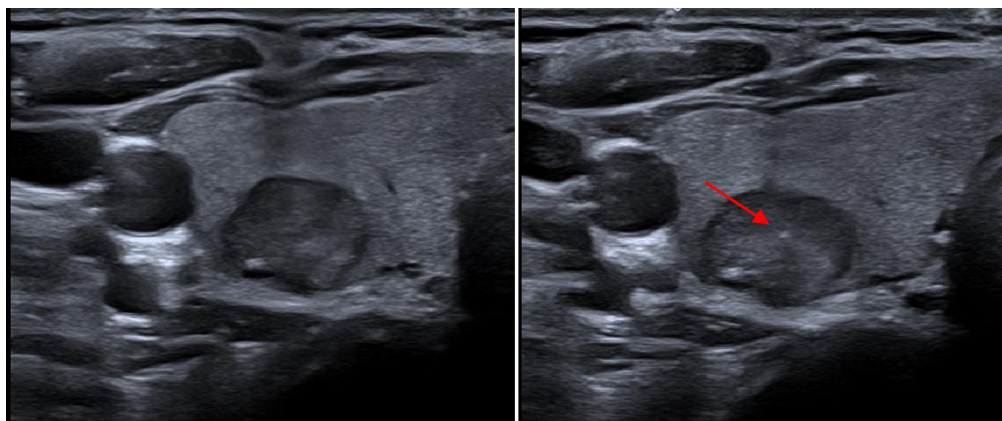


Рисунок 63. Выполнение v – ТАБ очага ЩЖ с выбором давления -0,5 bar (конец иглы указан стрелкой).

3.5 Алгоритм диагностики и наблюдения пациентов с очаговой патологией щитовидной железы с использованием вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗ – контролем

По данным зарубежных и отечественных источников литературы РЩЖ является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди эндокринной системы. Не смотря на развитие таких методов инструментальной диагностики как УЗИ, позволяющее выявить образования малого диаметра, только ТАБ остается основным методом верификации. Имеется большое количество исследований со стороны УЗИ очагов ЩЖ с разрабатываем классификаций для выбора очага и зоны проведения биопсии, которые выпускаются разными

медицинскими сообществами, такие как ACR – TIRADS, EU – TIRADS, K – TIRADS и другие. Однако особенности проведения забора цитологического материала при ТАБ и выбор зоны биопсии в очаге не имеют четких критериев. Данные моменты являются особенно важными, поскольку возможность ранней цитологической верификации образования ЩЖ способствует своевременному хирургическому лечению.

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя: сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторное исследование, инструментальное исследование, миниинвазивная цитологическая диагностика. При сборе анамнеза учитывалось место проживания пациента с учетом радиационного фона местности, особенность трудовой деятельности, наличие патологии ЩЖ среди близких родственников, наличие ранее оперативных вмешательств на ЩЖ. При физикальном осмотре производилась оценка передней поверхности шеи, наличие или отсутствие рубцов, травматических изменений на кожных покровах, также проводилась пальпация ЩЖ с целью определения наличия очагов и подозрения на наличие загрудинного зоба. Лабораторное исследование включало в себя определение уровня ТТГ, Т3 св., Т4 св., онкомаркер – кальцитонин, при определении наличия диффузных изменений ЩЖ (АИТ, подострый тиреоидит, ДТЗ) дополнительно выполнялось определение АТ – ТПО, атТТГр, при рецидивирующем зобе после оперативных вмешательств назначался анализ ТГ. Инструментальная диагностика включала несколько методов исследования: УЗИ ЩЖ, МСКТ шеи и грудной клетки, сцинтиграфия ЩЖ. Завершающим этапом являлось проведение ТАБ у пациентов контрольной группы и v – ТАБ у пациентов основной группы.

Выполнение ТАБ имеет ряд существенных недостатков, заключающиеся в первую очередь в техническом выполнении. Несмотря на простоту самой процедуры постоянные аспирационные движения способствуют смещению иглы из зоны интереса и повышению травматизации тканей, что способствует забору большого количества элементов крови. При выполнении ТАБ одним специалистом для лучшей аспирации необходимо освободить вторую руку от датчика и

выполнения полноценной аспирации, что приводит к отсутствию постоянного визуального контроля над проведением биопсии. Все данные изменения отсутствуют при проведении v – ТАБ. Таким образом, нами был усовершенствован алгоритм диагностики образований ЩЖ за счёт уменьшения недостатков ТАБ, что способствует повышению информативности и снижению ЛП и ЛО результатов (рисунок 64).

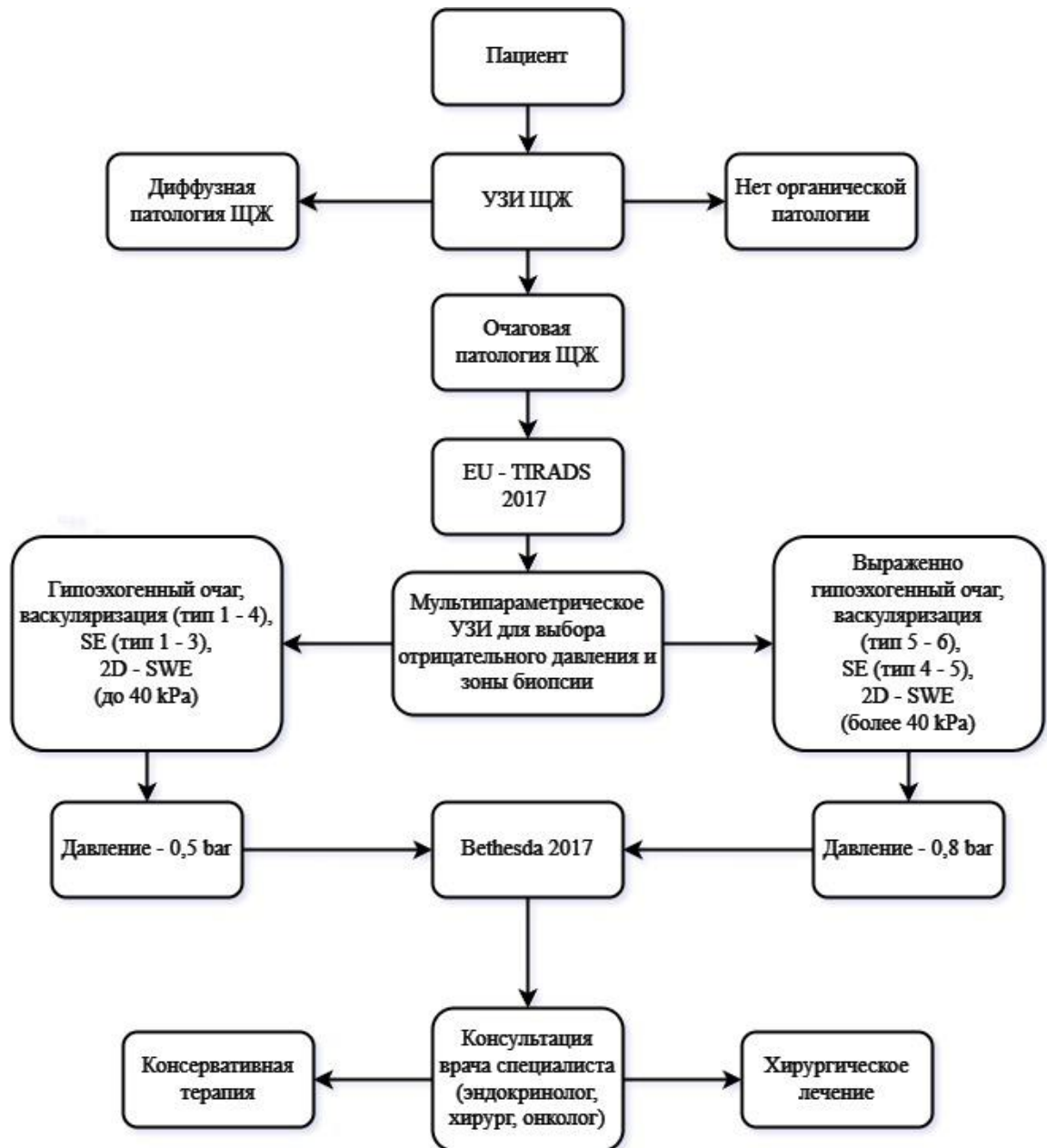


Рисунок 64. Алгоритм диагностики пациентов с очаговой патологией ЩЖ

3.6 Обсуждение результатов и заключение

Очаговая патология ЩЖ занимает второе место среди всех эндокринологических заболеваний, однако несмотря на большую распространенность она представлена преимущественно доброкачественными образованиями. Распространенность РЩЖ варьирует от 2 до 5%. На территории Российской Федерации распространенность РЩЖ в 2021 году составила 2,1% [7]. Увеличение частоты выявления образований ЩЖ способствует развитие инструментальных методов диагностики, одним из которых является УЗИ ЩЖ. До 70% непальпируемых очаговых образований определяются с помощью УЗИ (Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., 2013) [10]. При этом развитие современных УЗ – аппаратов позволяет визуализировать кистозные очаги до 2 мм, а солидные до 4 мм на фоне отсутствия лучевой нагрузки и инвазивности, что выделяет УЗИ от других методов диагностики (Боберъ Е.Е., 2013, Бельцевич Д.Г., 2014, Борсуков А.В., 2015) [10, 12, 17]. Однако несмотря на высокую информативность выявления очагов с помощью УЗИ наличие большого гистологического разнообразия образований ЩЖ вызывают дискуссии в интерпретации полученных данных как в мировых, так и в отечественных научных публикациях (Воробьев С.Л., 2014, Абросимов А.Ю. 2019) [2, 30]. Поскольку УЗИ не позволяет определить морфологическую структуру очага, имеется возможность только предположить риск злокачественности, в связи с чем и разрабатывается система стратификации риска TI – RADS. Однако данная классификация претерпевает многочисленные изменения разными медицинскими сообществами (ACR – TIRADS, EU – TIRADS , K – TIRADS и т.д.), которые имеют между собой незначительные различия, но в которых постановка категории базируется на наиболее распространённых УЗ – признаках злокачественности: солидная структура, гипоэхогенность очага, вертикальная ориентация, неровные, нечеткие контуры, наличие микрокальцинатов (Фисенко Е.П., 2016, Паршин В.С., 2020, Тимофеева Л.А., 2023) [60, 83, 89].

Несмотря на вероятные возможности выявления РЦЖ данные УЗ – признаки уменьшают выявление более редких форм рака, таких как папиллярного рака с наличием кистозного компонента. В исследовании Henrichsen T.L. указывал, что до 5% папиллярного РЦЖ имеют мелкие кистозные изменения, то есть преобладает солидно – кистозный компонент, а в 2,5% случаев встречается преимущественно кистозная форма [145]. В работе Chan В.К. кистозная форма папиллярного рака встречается в 6% случаев. Особенность морфологической структуры вызывают трудности в постановке категории TI – RADS по установленным критериям [115]. Данный аспект является достаточно важным, поскольку высокодифференцированные формы РЦЖ являются преобладающими в данной патологии, а ПРЦЖ составляет до 90% от всех имеющихся гистологических форм (Абросимов А.Ю., 2019, Паршин В.С., 2020) [2, 60]. В ходе нашего исследования доля ПРЦЖ среди обеих клинических групп пациентов составила 80,0%, что совпадает с большинством исследований.

Наличие выраженной гипоехогенной структуры является важным прогностическим УЗ – признаком в плане онкологической настороженности. Чувствительность наличия выраженной гипоехогенной структуры при МРЦЖ и ПРЦЖ по данным разных источников литературы достигает до 80% (Сенча А.Н., 2017, Катрич А.Н., 2018, Kosma Woliński, 2014). В ходе нашего исследования гипоехогенная структура определялась у всех форм РЦЖ, подтвержденные гистологическим способом. Однако присутствие гипоехогенной структуры отмечается и у доброкачественных образований, а разделение гипоехогенной и выражено гипоехогенной структуры очага носит субъективный характер, который зависит как от опыта специалиста, так и класса УЗ – аппарата и его настройки. Кроме того, остаются трудности в дифференциальной диагностике фолликулярных образований ЩЖ, включающие фолликулярную аденому и фолликулярный РЦЖ, которые по своим УЗ – признакам имеют схожую как ультразвуковую, так и цитологическую картину (Faquin W.C., 2016, Howitt В. E., 2015) [131, 149]. В ходе исследования М. Sobrinho-Simoes М. и соавторов (2011) указывается о схожести не только цитологической картины, но и гистологической структуры минимально

инвазивного ФРЦЖ и фолликулярных аденом, данная особенность оставляет сложности в правильной интерпретации образований ЦЖ на дооперационном этапе, что приводит к ложноотрицательному или ложноположительному диагностическому заключению [212].

Вертикальная ориентация («выше чем шире») образования ЦЖ является важным фактором злокачественности. В ходе исследования Moon H.J. и соавторами при исследовании 471 очага ЦЖ с вертикальной ориентацией и размерами более 1 см в диаметре злокачественные образования встречались в 68,0% случаев [185]. В крупном многоцентровом исследовании Zhou J.Song Y. и соавторами (2021) определение злокачественности очагов при вертикальной ориентации составила 56,6% [240]. В ходе нашего исследования вертикальная ориентация очага с последующим гистологической верификацией определялась в 25%, при этом неправильная форма очага, когда при измерении трех размеров невозможно точно определить ориентацию, встречалась в 50% случаев, что также является важным фактором в интерпретации дальнейшего заключения. Однако невозможно учитывать данный критерий отдельно, все представленные критерии увеличивают шансы выявления онкологического процесса в совокупности [80].

Определение точечных гиперэхогенных включений в структуре очага ЦЖ является также важным прогностическим фактором РЦЖ. Истинные микрокальцинаты встречаются в 29 – 59% случаев РЦЖ [102]. В исследовании Lu Z. и соавторов при наличии кальцификатов в структуре очага в 44,2% случаев микрокальцинаты определялись в злокачественных образованиях [172]. В ходе работы Wang G., Nie F. и соавторов (2022) при ультразвуковой оценке 1113 образований ЦЖ 44,7% образований имели в своей структуре гиперэхогенные включения из них 60,6% были представлены ПРЦЖ [227]. В ходе нашего исследования наличие микрокальцинатов определялось в 63,7% случаев ПРЦЖ, что соответствует представленным статистическим данным. Однако определение истинных микрокальцинатов является сложной задачей, поскольку при они представлены гиперэхогенными включениями диаметром менее 1 мм с отсутствием акустической тени, что в морфологическом варианте определяется как

обызвествление псаммомных тел при папиллярном варианте РЦЖ. Однако данные ультразвуковые признаки могут возникать и при доброкачественных очагах в ЩЖ. Например, при прохождении ультразвуковой волны через заднюю стенку мелких кистозных образований или уплотненных кристаллов при коллоидных узлах. Кроме того, при отсутствии УЗ - аппаратов экспертного или высокого уровня могут иметься сложности в визуализации данного признака.

Еще одним из основных критериев злокачественности является определение контуров образования ЩЖ. Для злокачественных образований характерно наличие нечеткости неровности контуров. Однако использование формулировки неровности контуров имеет достаточно субъективный характер, поскольку развитие инструментальной диагностики и УЗ – аппаратов в частности имеют быстрый прогресс в визуализации, и за несколько лет неровность границы с использованием современного оборудования может измениться. В ходе исследования Siebert S.M. и соавторов определялась неровность контуров очагов размерами 1 – 3 см с использованием высокочастотных датчиков 12 – 18 МГц с последующей гистологической корреляцией. Чувствительность и специфичность неровности контуров составили 54,3% и 84,8% соответственно для ПРЦЖ [211]. В ходе нашего исследования неровность контуров определялась 14 (4,2%) пациентов обеих клинических групп, при этом гистологически верифицированный ПРЦЖ определялся у 2 (0,6%) пациентов. Нечеткость контуров была выявлена у 4 (1,2%) пациентов обеих клинических групп, у всех пациентов обнаружен гистологически подтвержденный РЦЖ. Однако остается сложность визуализации границ очагов размером менее 1 см в диаметре и фолликулярных образований ЩЖ, что приводит к необходимости использования всех параметров злокачественности в совокупности для повышения информативности исследования.

Дополнительными методами в мультипараметрическом УЗИ являются применение доплеровского исследования (ЦДК и ЭД) и определение жесткости структуры очага. Большинство авторов (Паршин В.С., 2009, Тимофеева Л.А., 2022, Chung S., 2021,) указывает о наличии смешанной васкуляризации (с наличием пери- и интранодулярного кровотока) характерной для ПРЦЖ,

составляющая до 85% случаев, а также с наличием деформации сосудов в структуре очага в 84% случаев [36, 82, 119]. В ходе нашего исследования, при гистологически верифицированном папиллярном РЦЖ наличие смешанного кровоснабжения с деформацией сосудов отмечалось в 71,4% случаев, в 7,5% случаев папиллярный РЦЖ имел смешанное кровоснабжение без деформации сосудов. Однако наличие смешанного кровоснабжения может определяться в доброкачественных очагах ЩЖ. По данным А.В. Зубарева и соавторов (2011) для большего количества аденом ЩЖ (88,9 – 100%) характерно наличие гиперваскуляризации с наличием смешанного кровотока. При фолликулярных аденомах ЩЖ смешанное кровоснабжение отмечается в 43%, а при фолликулярном РЦЖ выраженный смешанный кровоток отмечается лишь в 64% случаев (Тимофеева Л.А. 2017). В ходе проведенного исследования были получены схожие результаты. Определение смешанного типа кровоснабжения определялся у гистологически подтвержденных В – клеточных аденомах в 60% случаев, что указывает на возможность получения ложноположительного заключения. В исследовании Wang M. и соавторов (2022) указывалось, что применение ЦДК для определения васкуляризации очагов ЩЖ снижало риски ложноотрицательных заключений по сравнению с использованием только серошкального изображения, однако несмотря на то, что комбинация В – режима и доплеровских методов повышают информативность исследования сохраняется большое количество ложноположительных результатов ($p < 0001$) в подозрительных злокачественных узлах после проведения ТАБ [40,80, 228].

Применение методов эластографии (SE и 2D – SWE) значительно повысило уровень онкологической настороженности при дифференциальной диагностике очагов ЩЖ. Компрессионная эластография является наиболее часто применяемым дополнительным методом. По данным многих исследований средняя чувствительность SE для дифференциальной диагностики образований ЩЖ составляет 70 – 90 % (Паршин 2014, Тимофеева Л.А, 2017, Борсуков А.В., 2022). Для РЦЖ характерно определение 4 и 5 типов по Ueno. В исследовании Pikis G. и соавторов (2021) при проведении SE в 99 очагах ЩЖ с категорией TI - RADS 3

было выявлено, что в очагах 1 и 2 типа по Ueno не было выявлено злокачественных образований в гистологическом материале, при РЦЖ в этом же исследовании встречался в 18,18% случаев в очагах с категорией TI – RADS 3, что указывает на достаточную эффективность методики, способствующая убедиться в достоверности выставленной категории TI – RADS. В ходе нашего исследования у пациентов с 5 типом по Ueno РЦЖ определялся в 83,3% случаев, преимущественно ПРЦЖ и МРЦЖ, что совпадает с данными многих авторов [194]. Однако остаются сложности в дифференциальной диагностике фолликулярных образований, ФРЦЖ лишь в 60% показывает преимущественно жесткое окрашивание (3,4 типы по Ueno), что встречается и при фолликулярных аденомах. В ходе нашего исследования в 50% случаях фолликулярная аденома имела эластографически неоднородную структуру с преобладанием жесткого компонента (тип 3 по Ueno) в 25% случаев фолликулярный РЦЖ имел преимущественно мягкотканый компонент (2 тип по Ueno).

Дополнительным методом полуколичественной оценки является коэффициент деформации Strain Ratio. При высокодифференцированных формах РЦЖ отмечается повышение коэффициента SR выше 3,9, что совпадает с данными WFUMD, где указывается при наличии SR более 3,79 чувствительность метода составляет 97,8%, специфичность – 85,7%. Однако многими авторами указываются разные пороги для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. В исследовании Ni – ling Wang и соавторов при изучении 131 очага ЩЖ пороговое значение SR было выше 2,9 при этом чувствительность и специфичность метода составили 87% и 92% соответственно. В работе Тимофеевой Л.А. (2017) показатели SR для РЦЖ составляли $4,89 \pm 1,65$, при этом чувствительность и специфичность составили 83,78% и 79,12% соответственно [81]. В ходе нашего исследования в качестве отправной точки использовались рекомендации WFUMD, чувствительность и специфичность SR составили 80,0% и 91,6%, соответственно.

В области диагностики очагов ЩЖ набирает популярность применение 2D – SWE. Поскольку 2D – SWE определяет количественные показатели и уменьшает

субъективный фактор по сравнению с SE, она начинает все больше использоваться в патологии ЩЖ [59]. Средний порог в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ по мнению WFUMB составляет 34,5 – 37,5 кПа. Однако во многих работах указываются достаточно большие диапазоны жесткости как для доброкачественных, так и для злокачественных образований ЩЖ.

В работе F. Sebag среднее значение для злокачественных образований составило 150 ± 95 кПа, в исследовании В. Liu пороговое значение для РЩЖ составило 39,5 кПа, в крупном исследовании М. Farghadani показатели для РЩЖ были $83,3 \pm 46,72$ кПа [132, 204]. В ходе нашего исследования для РЩЖ была получена средняя жесткость в 48,6 кПа, что соответствует работам многих авторов. Кроме того средняя жесткость для ФРЩЖ составила 42,1 кПа, что также сходится с многими авторами. В работе Тимофеевой Л.А. и соавторов (2020) средние показатели жесткости для ФРЩЖ составили 62,1 кПа [80]. В исследовании Паршина В.С. и соавторов (2014) для доброкачественных очагов ЩЖ медиана составила 20,18 кПа (3,60 – 81,31 кПа), для злокачественных образований 112,92 кПа (13,45 – 196,14 кПа) [59]. Несмотря на уменьшения субъективизма данный метод не может исключить SE. По мнению Тимофеевой Л.А. сочетание SE и 2D – SWE повышают чувствительность (91,6%) и специфичность (88,8%) за счёт устранения слабых сторон обеих методик.

Однако применение эластографии при образованиях ЩЖ размером менее 1 см в диаметре на данный момент остается спорным, что подтверждается во многих работах (Заболотская Н.В., 2006, Тимофеева Л.А., 2017). Кроме того, наличие данных доплеровских методов и эластографии на данный момент не влияет на определение категории TI – RADS. Во всех имеющихся версиях TI – RADS и мировых рекомендациях указывается что категория TI – RADS устанавливается только при наличии выявленных ультразвуковых признаков в В – режиме, данные эластографии не могут изменить категорию TI – RADS ни в большую, ни в меньшую сторону [38, 80].

Также дополнительным анализом очаговой патологии ЩЖ является применения контрастных ультразвуковых препаратов. Чувствительность КУУЗИ в качестве диагностики злокачественных образований ЩЖ составляет до 88,2%, а специфичность – 92,5% [76, 79]. Однако данный метод обладает рядом недостатков заключающихся в дороговизне контрастных препаратов, отсутствие в открытом доступе зарегистрированных на территории РФ препаратов, а также невозможность определения предположительной морфологической структуры, которая влияет как на тактику лечения пациента, так и на дальнейший прогноз. Поэтому КУУЗИ является качественным дополнительным методом диагностики, но не заменяющий остальные известные методики.

В 2023 году были опубликованы новые клинические рекомендации ЕТА по клинической практике лечения узлов ЩЖ, где были показаны новые взгляды на инструментальную диагностику очаговой патологии ЩЖ, а также динамическое наблюдение и лечение пациентов данной группы. На фоне имеющейся доказательной базы УЗИ определяет необходимость к проведению ТАБ, кроме того при несоответствии ультразвуковой семиотики очага (EU – TIRADS 5) и цитологического заключения (Bethesda 2), необходимо проведение повторной ТАБ, что показывает уровень доверия экспертов к данному методу диагностики. Однако несмотря на развитие мультипараметрического УЗИ, определение категории TI – RADS осуществляется только по В – режиму, оставляя другие методы как вспомогательные для выбора зоны биопсии или конкретного очага при многоузловом зобе. Также изменился подход к динамическому наблюдению за очагами ЩЖ усовершенствование УЗИ и наличие высокочастотных линейных датчиков способствовало увеличению временного интервала, например, при очагах EU – TIRADS 3 размером более 10 мм, необходимо динамическое УЗИ через 3 – 5 лет. Данная гиподиагностика значительно снижет количество ТАБ, а также хирургического лечения патологии ЩЖ. Впервые указаны методы малоинвазивного лечения очагов, указывая о нецелесообразности агрессивных хирургических методов лечения очаговой патологии ЩЖ, как в экономическом плане, так и прогнозе для пациента, в связи с возможными осложнениями и

снижении качества жизни пациента. Данные тенденции стали возможны, благодаря развитию инструментальных методов диагностики, и в частности УЗИ ЩЖ [129].

Однако несмотря на все преимущества УЗИ на данный момент основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных очаговых изменений ЩЖ остается ТАБ (Б Борсуков А.В., 2015, Дедов В.И., 2016, Бельцевич Д.Г, 2020). Несмотря на простоту проведения исследования и наличия минимальных осложнений в результатах ТАБ остается много дискуссий как со стороны врачей - цитологов, так и врачей, выполняющих манипуляцию. Техническое проведение ТАБ не имеет четких описаний. Часть врачей склоняются к выполнению интервенционной процедуры с помощью двух специалистов (Сенча А.Н., 2015, Ветшева Н.Н, 2017, Фисенко Е.П., 2017), разделяя специалистов на врача – манипулятора (врач – хирург) и врача – навигатора (врач – УЗД), нами данное ведение манипуляции не считается правильным, поскольку врач без специализации в лучевой диагностике не всегда понимает особенности работы связанные с визуализацией иглы, выбора трассы биопсии, а также определении зоны интереса, кроме того одновременная синхронизация действий нескольких специалистов вызывает достаточные трудности, особенно при выполнении ТАБ очагов менее 10 мм в диаметре (Бельцевич Д.Г, Ванушко В.Э., 2020). По нашему мнению проведение ТАБ должен выполнять один специалист, однако и в данном случае возникают технические сложности, которые заключаются в сложности одновременного ультразвукового контроля расположения иглы и забора цитологического материала, это сразу приводит к тому, что перед врачом остается выбор между сохранением визуализации, но уменьшение объема шприца в связи с невозможностью выполнения полноценной аспирации поршня одной рукой, либо после определения иглы в зоне интереса освободить вторую руку от ультразвукового датчика и выполнять аспирацию «вслепую» (Борсуков А.В., 2022). Данные особенности имеют свои недостатки, заключающиеся в получении малого количества цитологического материала, получении материала не из зоны интереса, повышение риска развития осложнений. В работе Jasim S и соавторов (2023) указывается, что на долю неадекватного цитологического материала приходится от

2 до 20% мазков. Кроме того, важный фактор — это опыт врача, выполняющего манипуляцию и врача - цитолога. В совокупности имеющихся данных информативность и специфичность данного метода диагностики имеет достаточно большой диапазон разброса от 50 до 100% (Jasim S., Dean S., 2023, Александров Ю.К, 2019). Чувствительность и специфичность ТАБ в ходе нашего исследования составили 75,0% и 52,9%, соответственно, при выполнении биопсии шприцом 10 мл. Площадь под ROC-кривой составила $0,662 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,540 – 0,783. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,009$). Выбор данного объема обусловлен удобством использования и возможностью выполнения полных аспираций, при выборе шприца 20 мл удобство использования снижается, выполнение полных аспирацией требует значительных физических усилий, приводящее к неустойчивой фиксации иглы в зоне интереса и возможной ее дислокации, что влияет как на информативность исследования, так и повышает риск осложнений. Выполнение v – ТАБ имеет преимущества с возможностью постоянного ультразвукового контроля расположения иглы и одновременным забором цитологического материала одним специалистом. Кроме того, аспирация выполняется с помощью компрессора, что значительно снижает произвольные движения рук врача и соответственно смещения иглы из зоны интереса. Чувствительность и специфичность v – ТАБ в ходе исследования составили 95,6% и 92,5%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,875. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Анализируя выбор давления v – ТАБ и сопоставления полученных результатов с ТАБ, определяется значительное уменьшение показателей неинформативного и неопределенного цитологического заключения. При этом большее количество неинформативных заключений определялось при давлении - 0,3 bar (16,7%), которое близко к давлению шприца объемом 10 мл (18,7%), составляющее - 0,21 bar. При понижении отрицательного давления отмечается снижение неинформативных результатов, что привело к выводу об исключение давления - 0,3 bar и сохранении минимального порога для выполнения v - ТАБ от - 0,5 bar.

При определении наличия осложнений в ходе динамического наблюдения за пациентами в промежутках сразу после биопсии, через 1 час, через 3 дня и через 3 месяца наличие статистически значимых различий определялось только сразу после выполнения манипуляции ($p = 0,039$), которая проявлялась в виде наличия болевого синдрома, но уже через 1 час после манипуляции не определялось статистически значимых различий между ТАБ и v – ТАБ ($p = 0,288$). Полученные данные указывают на то, что увеличение отрицательного давления не усиливает травматизацию паренхимы ЩЖ и структуры очага, и не влияет на повышение рисков осложнений, связанных с большей вакуумной возможностью.

Таким образом, v - ТАБ возможно использовать в практической деятельности врача в качестве инвазивного метода дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования выявлена высокая корреляционная связь ($r = 0,821$) между данными комплексного лабораторно - инструментального обследования (данные лабораторных показателей, мультипараметрическое УЗИ) у пациентов с очаговой патологией ЩЖ, что позволяет обосновать необходимость выполнения ТАБ.
2. Разработан способ для проведения v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией ЩЖ, основанный на использовании высокого отрицательного давления в диапазоне от -0,3 до -0,8 bar, что превышает уровень давления шприца типа LUER объемом 10 мл в 2,8 раза и увеличивает объем получаемого цитологического материала.
3. Определена информативность рутинной ТАБ и v – ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией. Чувствительность и специфичность ТАБ составила 75,0% и 52,9%, соответственно, PPV – 94,4, NPV– 16,7. Площадь под ROC-кривой составила $0,662 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,540 – 0,783. Чувствительность и специфичность v - ТАБ составила 95,6% и 92,5%, соответственно, PPV – 98,9, NPV – 5,7. Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,875.
4. Доказана высокая корреляционная связь данных эластографии с уровнем создаваемого отрицательного при выполнении v -ТАБ и получением цитологического материала ($r = 0,834$). Показано уменьшение количества неинформативных цитологических заключений при использовании v – ТАБ с давлением -0,5 и -0,8 bar на 12,4% и 18,7% соответственно, что подтверждает ценность метода.
5. Создан алгоритм инструментального диагностического комплекса с включением v - ТАБ у пациентов с очаговой патологией ЩЖ в терапевтических, хирургических и онкологических профильных учреждениях согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении очага ЩЖ во время УЗИ производится оценка его эхоструктуры с постановкой категории EU – TIRADS. При EU – TIRADS 2 и 3 категории проводится ультразвуковое динамическое наблюдение с последующей консультацией профильного специалиста, согласно клиническим рекомендациям. При определении EU – TIRADS 4, 5 категории и при необходимости проведения ТАБ пациенту выполняется мультипараметрическое УЗИ ЩЖ с целью выбора зоны биопсии и определения уровня отрицательного давления для v - ТАБ.
2. При УЗИ оценивается васкуляризация очага с указанием типа васкуляризации. Наибольший интерес представляют очаги со смешанным кровотоком и деформацией сосудов в их структуре. При проведении SE и 2D – SWE определяются участки повышенной жесткости с использованием качественной, полуколичественной и количественной оценки.
3. При выявлении очага с гипоэхогенной структурой, 1 – 4 типом кровотока, 1 – 3 типом по Ueno по данным SE, жесткостью от 20 до 40 кПа по 2D – SWE оптимальный уровень давления для v – ТАБ составляет -0,5 bar.
4. При выявлении очага с выраженной гипоэхогенной структурой, 5 – 6 типом кровотока, 4 – 5 типом по Ueno по данным SE, жесткостью более 40 кПа по 2D – SWE оптимальный уровень давления для v – ТАБ составляет -0,8 bar.
5. Цитологическое заключение осуществляется согласно классификации Bethesda 2017. При Bethesda 1,3 выполняется повторная v – ТАБ с давлением -0,8 bar независимо от данных УЗИ. Определение информативных заключений осуществляет направление пациента к профильному специалисту в зависимости от выставленной категории. При Bethesda 2 – эндокринолог/хирург для определения консервативной или хирургической тактики лечения, Bethesda 4,5 – онколог/хирург для определения хирургической тактики лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов А. Ю. Система классификации цитопатологии щитовидной железы Бетесда (пересмотр 2017 г.). перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов/ А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова //Новости клинической цитологии России. – 2017. – Т. 21. – №. 3-4. – С. 23-31.
2. Абросимов А. Ю. Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы/ А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова, Е.А. Трошина [и др.] //Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – №. 12. – С. 31-47.
3. Абросимов А. Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы/ А. Ю. Абросимов //Архив патологии. – 2018. – Т. 80. – №. 1. – С. 37-45.
4. Александров Ю. К. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы тирадс/ Ю.К. Александров, А.М. Шулутко, А.Н. Сенча [и др.] //Московский хирургический журнал. – 2015. – №. 3. – С. 24-26.
5. Александров Ю. К. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы/ Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, Л.Б. Шубин [и др.] //Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – №. 4. – С. 216-226.
6. Александров, Ю.К. Обоснование пересмотра показаний для выполнения ТАПБ узлов щитовидной железы / Ю.К. Александров, М.Е. Яновская, А.И. Левина, Е.Д. Сергеева, Е.А. Яновская // Современные технологии в эндокринной хирургии: материалы Междунар. науч. форума. – СПб., 2014. – С. 10–14.
7. Бельцевич Д. Г. Дифференцированный рак щитовидной железы / Д.Г. Бельцевич, А.М. Мудунов, В.Э. Ванушко [и др.] //Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – №. 4. – С. 30-44.
8. Бельцевич Д. Г. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых/ Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10. – №. 1. – С. 5.

9. Бельцевич Д. Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год/ Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 6-27.
10. Бельцевич Д. Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба/ Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко //Эндокринная хирургия. – 2014. – №. 3. – С. 5-13.
11. Боберъ Е. Е. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы/ Е.Е. Боберъ, И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] //Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №. 3 (57). – С. 14-19.
12. Боберъ Е. Е. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы)/ Е.Е. Боберъ, И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] //Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №. 5 (59). – С. 59-65.
13. 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.
14. Борсуков А. В. Быть или не быть TI-RADS: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы/ А.В. Борсуков //Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 33-36.
15. Борсуков А. В. Комментарии и обсуждение Всемирных рекомендаций 2015 года по эластографии щитовидной железы/ А.В. Борсуков //Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №. 2. – С. 61-69.
16. Борсуков А. В. Повышение информативности тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковой навигацией в хирургической эндокринологии/ А.В. Борсуков, А.О. Тагиль //Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5. – №. 4. – С. 79-88.
17. Борсуков А. В. Современные аспекты диагностики узлового зоба: взгляд со стороны лучевой диагностики/ А.В. Борсуков //Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9. – №. 2. – С. 36-38.

18. Борсуков А. В. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров/ А.В. Борсуков, В.Г. Андреев, Т.Д. Гельт //Смоленск: Смоленская городская типография. – 2017.
19. Борсуков А. В. Эффективность устройства для вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии при очаговой патологии щитовидной железы/ А.В. Борсуков, А.О. Тагиль //Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5. – №. 2. – С. 48-56.
20. Борсуков А.В. Эластография сдвиговых волн. Анализ клинических примеров : Практическое руководство для последипломной профессиональной переподготовки врачей / А. Борсуков, Ю. К. Александров, М. И. Арабчян [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : СИМК, 2022. – 468 с.
21. Борсуков, А. В. Использование вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с многоузловым зобом / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 18-22.
22. Борсуков, А. В. Опыт использования вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы: пилотные результаты / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // Эндокринная хирургия. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 13-18.
23. Борсуков, А. В. Особенности проведения тонкоигольной вакуумной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 36-41.
24. Борсуков, А. В. Увеличение количества тканевого и цитологического материала при проведении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации при очаговой патологии щитовидной железы / А. В. Борсуков, А. О. Тагиль // Acta Medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 1-11.
25. Бржезовский В. Ж. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии (с небольшими сокращениями)/ В. Ж. Бржезовский, В.С. Паршин//Вестник хирургии им. ИИ Грекова. – 2008. – Т. 167. – №. 3. – С. 59-62.

26. Бэскин Г. Д., Дюик Д. С., Левин Р. Э. Ультразвуковое исследование щитовидной железы //Пер. с англ. под ред. В.Э. Ванушко, А.М. Артемовой, П.В. Белоусова. М.: Гэотар-Медиа. – 2018.
27. Ванушко В. Э. Узловой зоб/ В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев //Эндокринная хирургия. – 2012. – №. 4. – С. 11-16.
28. Васильев Д. А. Пути улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы/ Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, З.А.Г. Раджабова [и др.] //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – №. 1. – С. 38-43.
29. Велькоборски Х. Ю. Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи/ Х.Ю. Велькоборски, П. Йеккер [и др.] //М.: МЕДпресс-информ. – 2016.
30. Воробьев, С. Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / С. Л. Воробьев — 1. — 2014: СПб.: Коста, 2014 — 104 с.
31. Газизова Д. О., Бельцевич Д. Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы/ Д. О. Газизова, Д.Г. Бельцевич //Эндокринная хирургия. – 2013. – №. 3. – С. 4-21.
32. Гарбузов П. И. Радиойодтерапия рака щитовидной железы/ П.И. Гарбузов, Б.Я. Дроздовский, А.А. Родичев [и др.] //Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – №. 1. – С. 42-45.
33. Дедов И. И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология/ И.И. Дедов, Ф.М. Чойнозов, Г.А. Мельниченко [и др.] //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 32-116.
34. Долгушин, Б. И. Интервенционная радиология в онкологии : Национальное руководство / Б. И. Долгушин — 1. — Москва: Видар-М, Россия, 2022 — 783 с.
35. Елишев В. Г. Роль радиоизотопной диагностики в выявлении патологии щитовидной железы/ В.Г. Елишев, Р.Д. Хуснутдинов, Е.В. Ершова //Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15. – №. 4. – С. 29-31.
36. Жариков, А. А. Ранняя инструментальная диагностика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных и щитовидной желез / А. А. Жариков, В.

- С. Паршин, Н. П. Нархова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 100-106.
37. Желонкина Н.В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н. В. Желонкина, А. С. Пойтина, В. В. Полькин, Паршин В.С. [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 35-45.
38. Заболотская Н. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы/ Н.В. Заболотская, Г.М. Кондратова //Общая ультразвуковая диагностика/Под ред. ВВ Митькова. М.: Видар. – 2006. – С. 607-636.
39. Захарова С. Сцинтиграфия щитовидной железы в клинической практике/ С. Захарова, В. Фадеев, А. Корнев [и др.] //Врач. – 2005. – №. 7. – С. 38-40.
40. Зубарев А. В. Современная ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы/ А.В. Зубарев, В.П. Башилов //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – №. 4. – С. 112-114.
41. Зубов А. Д. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы/ А.Д. Зубов, Ю.Э. Чирков, С.И. Чередниченко [и др.] //Променева диагностика, променева терапия. – 2010. – Т. 3. – С. 33-38.
42. 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.
43. Ильин А. А. Дооперационная диагностика медуллярного рака щитовидной железы, сонографические находки/ А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков, П.А. Исаев [и др.] //Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – №. 3S1. – С. 104-105.
44. Исаев П. А. Хирургическое лечение метастазов медуллярного рака щитовидной железы в печень/ П.А. Исаев, В.В. Полькин, Л.О. Петров [и др.] //Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 4. – С. 450-456.
45. Карпин, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Карпин, В. В. Старинский, А. О. Шахзадовой — М. — 2020: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — С. 252.

46. Катрич А. Н. К вопросу о влиянии размеров ракового узла щитовидной железы на его ультразвуковую характеристику и необходимость проведения морфологической оценки/ А.Н. Катрич, А.А. Квасова, Е.П. Фисенко [и др.]//Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 2. – С. 27 - 36.
47. Качко В. А. Диагностика новообразований щитовидной железы/ В.А. Качко, Г.В. Семкина, Н.М. Платонова [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 109-127.
48. Качко В. А. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы/ В.А. Качко, Н.М. Платонова, В.Э. Ванушко [и др.] //Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – №. 3. – С. 33-46.
49. Квасова А. А. Первый опыт применения классификационной системы TI-RADS в работе отделения ультразвуковой диагностики многопрофильного стационара/ А.А. Квасова, А.Н. Катрич //Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 7. – №. 3. – С. 27-33.
50. Лежнев Д. А. Исследование периферических лимфатических узлов при онкологических заболеваниях головы и шеи с использованием эластографии сдвиговой волной/ Д.А. Лежнев, А.Ю. Васильев, Е.А. Егорова [и др.] //Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – №. 3. – С. 5-13.
51. Лукьянов С. А. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы/ С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко, С.Е. Титов //Новости хирургии. – 2020. – Т. 28. – №. 3. – С. 284-289.
52. Мельниченко Г. А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат)/ Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова [и др.] //Consilium medicum. – 2019. – Т. 21. – №. 4. – С. 14-20.
53. 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. 10-21.

54. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика./ В.В. Митьков, М.Д. Митькова, Н.В. Заболотская [и др.] - 1 изд. - Москва: Видар - М, 2003. - 720 с.

55. Нечаева О. А. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы/ О.А. Нечаева, Л.Г. Бавыкина, А.А. Глазков [и др.] //РМЖ. – 2018. – Т. 26. – №. 1-1. – С. 23-27.

56. Паршин В.С. Информативность ультразвукового дооперационного исследования в оценке состояния капсулы передней поверхности щитовидной железы при папиллярном раке / В. С. Паршин, А. Д. Каприн, Н. В. Желонкина, В. С. Медведев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 192-198.

57. Паршин В.С. Начальные ультразвуковые критерии метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи / В. С. Паршин, С. А. Иванов, А. Д. Каприн [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 43-53.

58. Паршин В.С. Ультразвуковые комплексы (паттерны) метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи / В. С. Паршин, А. А. Веселова, П. Д. Беспалов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 91-105.

59. 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 [и др.] // Радиация и риск. 2014. Т. 23 (2). С. 74.

60. Паршин, В. С. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I-VII уровней / В. С. Паршин, С. А. Иванов ; Под редакцией академика РАН А.Д. Каприна. – Москва : Молодая гвардия, 2020. – 276 с.

61. Патент № 2757525 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/02. Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым визуальным контролем : № 2020137115 : заявл. 10.11.2020 : опубл. 18.10.2021 / А. О. Тагиль, А. В. Борсуков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN SOHRZP.
62. Патент № 2770783 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/02. Способ увеличения количества тканевого и цитологического материала при вакуумной аспирационной биопсии : № 2021123965 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 21.04.2022 / А. О. Тагиль, А. В. Борсуков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN DUEOGZ.
63. Петров В. Г. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы / В.Г. Петров, А.А. Нелаева, Е.В. Моложавенко [и др.] //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №. 3. – С. 96-109.
64. Пешкова Г. П. Питание и микронутриентная недостаточность населения Рязанской области/ Г.П. Пешкова, В.А. Кирюшин, Н.М. Ключникова [и др.] //Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – №. 70. – С. 49-53.
65. Платонова Н. М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы/ Н.М. Платонова //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – №. 1. – С. 12-21.
66. Подзолков А. В., Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высококонормальный уровень ТТГ/ А.В. Подзолков, В.В. Фадеев //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5. – №. 2. – С. 4-16.

67. Позднякова О. Ф. Лучевая диагностика узловых новообразований щитовидной железы/ О.Ф. Позднякова, А.В. Поздняков, Д.А. Малеков [и др.] //Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2. – №. 1. – С. 25-31.
68. Поморцев А. В. Обзор существующих систем эхографического описания узловых образований щитовидной железы с точки зрения диагностики фолликулярных неоплазий/ А.В. Поморцев, Л.А. Митина, В.Г. Щербина //Инновационная медицина Кубани. – 2022. – Т. 7. – №. 2. – С. 85-92.
69. Поповичева, О. О. Щитовидная железа, ее строение и клинические проявления гипотиреоза / О. О. Поповичева, А. И. Киселев, А. М. Мазлов // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 2-3(72). – С. 153-154.
70. Румянцев П. О. Радионуклидные методы исследования в эндокринологии //Абдулхабирова ФМ, Андреева ЕН, Артемова АМ, [и др.] Эндокринология. Национальное руководство/Под ред. ИИ Дедова, ГА Мельниченко. – 2019. – Т. 2. – С. 172-177.
71. Румянцев П. О. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы/ П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, Д.С. Дзейтова [и др.] //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 138-147.
72. Сандриков В.А. Комплексное ультразвуковое исследование щитовидной железы. / В.А. Сандриков, Е.П. Фисенко, Т.Я. Стручкова - 1 изд. - Москва: СТРОМ, 2008. - 96 с.
73. Северская Н. В. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона»/ Н.В. Северская, А.А. Ильин, И.В. Чеботарева [и др.] //Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 79-88.
74. Северская Н. В. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов/ Н.В. Северская, Е.Л. Чойнзонов, И.В. Решетов [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2022. – Т. 16. – №. 3. – С. 5-23.

75. Семкина Г. В. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом/ Г.В. Семкина, В.А. Смирнова [и др.] //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – №. 3. – С. 30-43.
76. Сенча Е. А. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы/ Е.А. Сенча, А.Н. Сенча, Э.И. Пеняева [и др.] //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – №. 2. – С. 12-26.
77. Строев Ю.И. Щитовидная железа и COVID-19 / Ю. И. Строев, В. А. Цинзерлинг, Л. П. Чурилов, Д. С. Яковлев // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 378-388.
78. Сыч Ю. П., Фисенко Е. П. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS/ Ю.П. Сыч, Е.П. Фисенко //Медицинская визуализация. – 2018. – №. 5. – С. 14-20.
79. Тимофеева Л. А. Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов при опухолях щитовидной железы/ Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров [и др.] //Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 115-121.
80. 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.
81. Тимофеева Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.13 / Тимофеева Любовь Анатольевна; Казан. гос. мед. акад.– филиал Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования. М., 2017. 48 с.
82. Тимофеева Л.А. Сравнительный анализ методик мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы / Л. А. Тимофеева, М. Н. Насруллаев, Т. Н. Алешина, Д. Г. Жирнова // Acta Medica Eurasica. – 2022. – № 3. – С. 47-53.

83. Тимофеева Л.А. Ультразвуковая мультипараметрическая диагностика онкопатологии щитовидной железы : методические указания. – Чебоксары : Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2023. – 44 с.
84. Трошина Е. А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009-2018 гг/ Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова //Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – №. 2. – С. 10-19.
85. Фадеев В.В. Узловые образования щитовидной железы. Международные алгоритмы и отечественная клиническая практика // Врач. – 2002. – №7. – С. 12-16
86. Фисенко Е. П. Валидация классификации TI-RADS в России (письмо главному редактору)/ Е.П. Фисенко, А.В. Борсуков, Ю.П. Сыч [и др.] //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 1. – С. 74.
87. 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. – №. 5. – С. 29-38.
88. Фисенко Е. П. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России/ Е.П. Фисенко, А.Н. Сенча, А.Н. Катрич [и др.] //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 55-63.
89. Фисенко Е. П. Стратификация ультразвуковых признаков узловых образований щитовидной железы/ Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, С.М. Захарова //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – №. 4. – С. 18-25.
90. Фисенко Е. П., Сыч Ю. П. Исследование воспроизводимости и согласованности мнения врачей при работе с разными вариантами TI-RADS/ Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 3. – С. 32-40.
91. Чойнзонов Е. Л. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов/ Е.Л. Чойнзонов, И.В. Решетов, С.А. Иванов [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 5-29.

92. Шабалова И. П. Жидкостная цитология в клинической практике (лекция)/ И.П. Шабалова, К.Т. Касоян, М.В. Савостикова //Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №. 12. – С. 25-35.
93. 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.
94. Шуринов А. Ю. Радиойодаблация при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы/ А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов, Е.В. Бородавина //Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4. – №. 4. – С. 9-19.
95. Щеголев А. А. Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы: сравнительная оценка цитологического и гистологического заключений/ А.А. Щеголев, И.В. Пантелеев, А.А. Ларин [и др.] //Лечебное дело. – 2021. – №. 3. – С. 120-124.
96. Щербина В. Г. Применение системы TIRADS и компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы/ В.Г. Щербина, Л.А. Митина, И.В. Решетов [и др.] //Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2017. – №. 1. – С. 5-12.
97. Ahn D. Surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of head and neck mass lesions: sampling adequacy and diagnostic accuracy/ D.Ahn, H.Kim, JH. Sohn [et. al.] // Annals of surgical oncology. – 2015. – V. 22. – P. 1360-1365.
98. Ahn H. S. Diagnostic accuracy of real-time sonography in differentiating diffuse thyroid disease from normal thyroid parenchyma: a multicenter study/ H.S. Ahn, D.W. Kim, Y.J. Lee [et. al.] //American Journal of Roentgenology. – 2018. – V. 211. – №. 3. – P. 649-654.

99. Alexander L. F. Thyroid ultrasound: diffuse and nodular disease / L.F. Alexander, N.J. Patel, M.P. Caserta //Radiologic Clinics. – 2020. – V. 58. – №. 6. – P. 1041-1057.
100. Ali S. Z., Cibas E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. – New York : Springer, 2010. – V. 11. – P. 203-202.
101. Ali S. Z., Cibas E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology II //Acta cytologica. – 2016. – V. 60. – №. 5. – P. 397-398.
102. Allelein S. Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer/ S. Allelein , M. Ehlers, C. Morneau [et.al.] //Hormone and Metabolic Research. – 2018. – V. 50. – №.1. – P. 23-28.
103. Baloch Z. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease/ Z. Baloch, P. Carayon, B. Demers [et. al.] //Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. – 2003. – V. 13. – №. 1. – P. 3-126.
104. Baloch Z. W. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference/ Z.W. Baloch, V.A. Livolsi, S.L. Asa [et. al.] //Diagnostic cytopathology. – 2008. – V. 36. – №. 6. – P. 425-437.
105. Barroeta J. E. Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified?/ J.E. Barroeta, H, Wang, N.Shiina [et.al.] //Endocrine pathology. – 2006. – V. 17. – P. 61-66.
106. Belfiore A. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity/ A. Belfiore, G.L. Rosa, G.L. Porta //The American journal of medicine. – 1992. – V. 93. – №. 4. – P. 363-369.
107. Bojunga J. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules / J. Bojunga , N. Dauth, C. Berner // PLOS ONE. – 2012 – V. 7. – №8. – P. 1 – 8.
108. Bojunga J. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis / J. Bojunga, E. Herrman, S. Weber //Thyroid. – 2010. – T. 20. – №. 10. – C. 1145-1150.

109. Bose S. Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules / S. Bose, W. Sacks, A.E. Walts // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2019. – V. 26. – №. 2. – P. 114-123.
110. Brito J. P. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis/ J.P. Brito, M.R. Gionfriddo, A.L. Nofal [et.al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – V. 99. – №. 4. – P. 1253-1263.
111. Buffet C. Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer/ C. Buffet, C. Ghander, L. Leenhardt [et.al.] // *Annales d'endocrinologie*. – Elsevier Masson, 2015. – T. 76. – №. 1. – C. 1S2-1S7. *ter mutations in thyroid cancer mortality* // *JAMA oncology*. – 2017. – V. 3. – №. 2. – P. 202-208.
112. Cabanillas M. E. Thyroid cancer/ M. E. Cabanillas, D. G. McFadden, C. Durante // *The Lancet*. – 2016. – V. 388. – №. 10061. – P. 2783-2795.
113. Cantisani V. Prospective comparative evaluation of quantitative-elastosonography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience / V. Cantisani, F. Consorti, A. Guerrisi [et al.] // *Eur. J. Radiol*. 2013. V. 82 (11). P. 1892–1898.
114. Cantisani V. Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: preliminary experience/ V. Cantisani, V. Dandrea, F. Biancari // *European Journal of Radiology*. – 2012. – V. 81. – №. 10. – P. 2678-2683.
115. Chan B. K. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma/ B. K. Chan, T.S. Desser // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2003. – T. 22. – №. 10. – C. 1083-1090.
116. Chen L. The values of shear wave elastography in avoiding repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules with nondiagnostic and undetermined cytology/ L. Chen, Y. Shi, Y. Liu [et.al.] // *Clinical endocrinology*. – 2019. – V. 91. – №. 1. – P. 201-208.
117. Chen L. Value of qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasound analysis in preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis from papillary

thyroid carcinoma/ L. Chen, J. Liu, B. Wang [et.al.] //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2020. – V. 39. – №. 1. – P. 73-81.

118. Chen Y. The application of ultrasound and fine-needle aspiration in low-volume lateral lymph nodes of papillary thyroid carcinoma patients/ Y. Chen, W. Zhan, W. Zhou [et.al.] //Ultrasound Quarterly. – 2019. – V. 35. – №. 3. – P. 240-245.

119. Chung J. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology/ J. Ching, Y.J. Lee, Y.J. Choi [et.al.] //Ultrasonography. – 2020. – V. 39. – №. 4. – P. 315 - 330.

120. Chung S. R. Diagnostic performance of the modified Korean thyroid imaging reporting and data system for thyroid malignancy: a multicenter validation study/ S.R. Chung, H.S. Ahn, J. Y. Lee //Korean journal of radiology. – 2021. – V. 22. – №. 9. – P. 1579.

121. Ciampi R. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer / R. Ciampi, JA. Knauf, R. Kerler [et.al.]//The Journal of clinical investigation. – 2005. – V. 115. – №. 1. – P. 94-101.

122. Cibas E. S. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology/ E. S. Cibas, S. Z. Ali //Thyroid. – 2017. – V. 27. – №. 11. – P. 1341-1346.

123. Çolakoğlu B. Single-center validation study of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System in a Turkish adult population/ B. Çolakoğlu, A. Deniz //The Turkish Journal of Ear Nose and Throat. – 2019. – V. 29. – №. 3. – P. 126-133.

124. Cooper D. S. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer/ D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen [et.al.] //Thyroid. – 2009. – V. 19. – №. 11. – P. 1167-1214.

125. Cosgrove D. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications/ D. Cosgrove, F. Piscaglia, J. Bamber [et.al.]//Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2013. – V. 34. – №. 03. – P. 238-253.

126. Cosgrove D. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. Thyroid/ D. Cosgrove, R. Barr, J. Bojunga //Ultrasound in medicine & biology. – 2017. – V. 43. – №. 1. – P. 4-26.
127. Costante G. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls/ G. Costante, C. Durante, Z. Francis //Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. – 2009. – T. 5. – №. 1. – P. 35-44.
128. Durski J. M. Nuclear medicine in evaluation and therapy of nodular thyroid/ J. M. Durski, T.V. Bogsrud //Thyroid Nodules: Diagnosis and Management. – 2018. – P. 35-62.
129. Durante C. European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management/ C. Durante, L. Hegedus, A. Czarniecka //European Thyroid Journal. – 2023. – T. 12. – №. 5. – P. 1 – 22.
130. Essig Jr G. F. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone/ G.F. Jr Essig, K. Porter, D. Schneider [et.al.] //Endocrine Practice. – 2013. – V. 19. – №. 6. – P. 920-927.
131. Faquin W. C. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/ W.C. Faquin, L.Q. Wong, A.H. Afrogheh [et.al.] //Cancer cytopathology. – 2016. – V. 124. – №. 3. – P. 181-187.
132. Farghadani M. Comparing the sensitivity and specificity of two-dimensional shear wave elastography and fine needle aspiration in determining malignant thyroid nodules/ M. Farghadani , S.A. Tabatabaei, R. Barikbin [et.al.]//Advanced Biomedical Research. – 2019. – V. 8 – P. 1 – 6.
133. Frates M. C. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement/ M.C. Frates, C.B. Benson, E.S. Cibas [et.al.] //Radiology. – 2005. – V. 237. – №. 3. – P. 794-800.
134. Gandolfi P. P. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis/ P. P. Gandolfi, A. Frisina, M. Raffa //Acta Biomed. – 2004. – V. 75. – №. 2. – P. 114-117.

135. Garg S. To establish Bethesda system for diagnosis of thyroid nodules on the basis of FNAC with histopathological correlation/ S. Garg, N.J. Desai//Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2015. – V. 9. – №. 12. – P. EC17.
136. Gharib H. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update executive summary of recommendations/ H. Gharib, E. Papini, J.R. Garder //Endocrine Practice. – 2016. – V. 22. – №. 5. – P. 1 - 60.
137. Giannetta E. Endocrine tumours: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus/ E. Giannetta , V. Guarnotta, B. Altieri [et.al.] //European Journal of Endocrinology. – 2020. – V. 183. – №. 6. – P. R197-R215.
138. Grani G. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the «right» TIRADS/ G. Grani, L. Lamartina, V. Ascoli [et.al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – V. 104. – №. 1. – P. 95-102.
139. Guo J. Ultrasound elastic parameters predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma/ J. Guo, L. Song, P. Yu [et. al.] //Journal of Surgical Research. – 2020. – V. 253. – P. 69-78.
140. Ha E. J. 2021 Korean thyroid imaging reporting and data system and imaging-based management of thyroid nodules: Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations/E.J. Ha, S.R. Chung, D.G. Na [et. al.] //Korean journal of radiology. – 2021. – V. 22. – №. 12. – P. 2094 - 2123.
141. Ha E. J. US fine-needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: diagnostic performance of seven society guidelines applied to 2000 thyroid nodules/ E.J. Ha, D.G. Na, J.H. Baek [et. al.] //Radiology. – 2018. – V. 287. – №. 3. – P. 893-900.
142. Ha E. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography: current status and perspectives/ E.J. Ha, J.H. Baek, D.G. Na //Thyroid. – 2017. – V. 27. – №. 12. – P. 1463-1468.

143. Ha S. M. Diagnostic performance of practice guidelines for thyroid nodules: thyroid nodule size versus biopsy rates/ S.M. Ha, J.H. Baek, D.G. Na //Radiology. – 2019. – V. 291. – №. 1. – P. 92-99.
144. 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 //Thyroid. – 2016. – V. 26. – №. 1. – P. 1-133.
145. Henrichsen T. L. Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas/ T.L. Henrichsen, C.C. Reading, D.J. Donovan [et. al.]//Journal of Clinical Ultrasound. – 2010. – V. 38. – №. 7. – P. 361-366.
146. Hoang J. K. Reduction in thyroid nodule biopsies and improved accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System/ J.K. Hoang, W.D. Middleton, A.E. Farjat [et. al.] //Radiology. – 2018. – V. 287. – №. 1. – P. 185-193.
147. Horvath E. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management/ E. Horvath, S. Majlis, R. Rossi [et. al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – V. 94. – №. 5. – P. 1748-1751.
148. 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 [et. al.] //European radiology. – 2017. – V. 27. – P. 2619-2628.
149. Howitt B. E. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma/ B.E. Howitt, S. Chang, M. Eszlinger [et. al.] //American journal of clinical pathology. – 2015. – V. 144. – №. 6. – P. 850-857.
150. Itoh A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno//Radiology. – 2006. – V. 239. – №. 2. – P. 341-350.
151. Jiang H. J. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated

thyroid carcinoma-literature review/ H. J. Jiang, P.J. Hsiao //The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. – 2020. – V. 36. – №. 4. – P. 236-243.

152. Jin L. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients/ L. Jin, E. Chen, S. Dong [et. al.] //Oncotarget. – 2016. – V. 7. – №. 14. – P. 18346 - 18355.

153. Jung C. K. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations/ C.K. Jung, M.P. Little, J.H. Lubin [et. al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – V. 99. – №. 2. – P. E276-E285.

154. Jung C. K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 world health organization classification of thyroid tumors: A standardized diagnostic approach //Endocrinology and Metabolism. – 2022. – T. 37. – №. 5. – C. 703-718.

155. Kim C. Ultrasonography features of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior/ C. Kim, J.H. Baek, E.J. Ha [et. al.] //Acta Radiologica. – 2017. – V. 58. – №. 4. – P. 414-422.

156. Kim D. W. Sonographic differentiation of asymptomatic diffuse thyroid disease from normal thyroid: a prospective study/ D.W. Kim, C.K. Eun, H.S. In [et. al.] //American journal of neuroradiology. – 2010. – V. 31. – №. 10. – P. 1956-1960.

157. Kimura E. T. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma/ E.T. Kimura, M.N. Nikiforova, Z. Zhu [et. al.] //Cancer research. – 2003. – V. 63. – №. 7. – P. 1454-1457.

158. Krane J. F. Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists/ J.F. Krane, E.K. Alexander, E.S. Cibas [et. al.] //Cancer cytopathology. – 2016. – V. 124. – №. 11. – P. 767-772.

159. Lamartina L. Endocrine tumours: Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach/ L. Lamartina, D. Deandreis, C. Durante [et. al.] //European Journal of Endocrinology. – 2016. – V. 175. – №. 5. – P. R185-R202.

160. Landa I. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers / I. Landa, T. Ibrahimasic, L. Boucai [et. al.]//The Journal of clinical investigation. – 2016. – V. 126. – №. 3. – P. 1052-1066.
161. Langer J. E. Sonography of the Thyroid //Radiologic Clinics. – 2019. – V. 57. – №. 3. – P. 469-483.
162. Larg M.I. 18F-FDG PET/CT in differentiated thyroid carcinoma / M.I. Larg, E. Barbus, K. Gabora // Acta. Endo. – 2019. – V. 15. – P. 203–208.
163. Lee J. Y. 2020 Imaging guidelines for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Korean Society of Thyroid Radiology/ J.Y. Lee, J.H. Baek, E.J. Ha [et. al.] //Korean journal of radiology. – 2021. – V. 22. – №. 5. – P. 840 - 860.
164. Lee J. Y. Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules based on the degree of hypoechogenicity and echotexture/ J.Y.Lee, D.G. Na, S.J. Yoon [et. al.] //European Radiology. – 2020. – V. 30. – P. 1653-1663.
165. Li X. Qualitative analysis of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small, TR3–5 benign and malignant thyroid nodules measuring ≤ 1 cm / X. Li, F. Gao, F. Li [et al.] // The British Journal of Radiology. 2020. No 93. P. 1–8.
166. Lim H. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013/ H. Lim, S.S. Devesa, J.A. Sosa //Jama. – 2017. – V. 317. – №. 13. – P. 1338-1348.
167. Lima M. J. Autonomously hyperfunctioning cystic nodule harbouring thyroid carcinoma–Case report and literature review/ M.J. Lima, V. Soares, P. Koch [et. al.] //International journal of surgery case reports. – 2018. – V. 42. – P. 287-289.
168. Liu Q. The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules / Q. Liu, J. Cheng, J. Li. [et al.] // Medicine. 2018. V. 97 (49). E. 13325.
169. Liu R. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality/ R. Liu, J. Bishop, G. Zhu [et. al.] //JAMA oncology. – 2017. – V. 3. – №. 2. – P. 202-208.

170. Liu Y. Value of dual-phase, contrast-enhanced CT combined with ultrasound for the diagnosis of metastasis to central lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer/ Y. Liu, S. Li, C. Yan [et. al.]//Clinical Imaging. – 2021. – V. 75. – P. 5-11.
171. Lloyd, R.V., Osamura, R.Y., Klöppel, G., & Rosai, J. WHO classification of tumours of endocrine organs. - V. 10 - IARC Press, 2017. – P .355.
172. Lu Z. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules/ Z. Lu, Y. Mu //World journal of surgery. – 2011. – V. 35. – P. 122-127.
173. Lyshchik A. Elastic moduli of thyroid tissues under compression/ A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato//Ultrasonic imaging. – 2005. – V. 27. – №. 2. – P. 101-110.
174. Ma X. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis / X. Ma, B. Zhang, W. Ling [et al.] // J. Clin. Ultrasound. 2015. V. 44 (4). P. 199–209.
175. Machado M. R. M. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in thyroid cancer/ M. R. M. Machado, M. R. Tavares//Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – V. 156. – №. 2. – P. 263-271
176. Machała E. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results/ E. Machala, J. Sopinski, I. Iavorska [et. al.] //Polski Przegląd Chirurgiczny. – 2018. – V. 90. – №. 6. – P. 6 – 13.
177. Magri F. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto’s thyroiditis /F. Margi, S. Chytris, V. Capelli //Clinical Endocrinology. – 2012. – V. 76. – №. 1. – P. 137-141.
178. Malheiros D. C. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results/ D.C. Malheiros, S. Canberk, D.N. Poller [et. al.]//Cytopathology. – 2018. – V. 29. – №. 5. – P. 407-417.
179. Malhi H. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts/ H. Malhi, M.D. Beland, S.Y. Cen [et. al.] //AJR Am J Roentgenol. – 2014. – V. 203. – №. 6. – P. 1310-1316.
180. Mathiesen J. S. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review/ J.S. Mathiesen, F. Effraimidis, M. Rossing //Seminars in Cancer Biology. – Academic Press, 2022. – V. 79. – P. 163-179.

181. Mekel M. Negative fine-needle aspiration in patients with goiter: should we doubt it?/ M. Mekel, H. Gilshtein, B. Bishara [et. al.]//World journal of surgery. – 2016. – V. 40. – P. 124-128.
182. Mete O. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension/ O. Mete, L. Rotstein, S.L. Asa //Annals of surgical oncology. – 2010. – V. 17. – P. 386-391.
183. Middleton W. D. Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System/ W.D. Middleton, S.A. Teefey [et. al.]//American Journal of Roentgenology. – 2017. – V. 208. – №. 6. – P. 1331-1341.
184. Monpeyssen H. Elastography of the thyroid/ H. Monpeyssen, J. Tramalloni, S. Poiree [et. al.]//Diagnostic and interventional imaging. – 2013. – V. 94. – №. 5. – P. 535-544.
185. Moon H. J. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?/ H.J. Moon, J.Y. Kwak, M.J. Kim [et. al.]//Radiology. – 2010. – V. 255. – №. 1. – P. 260-269.
186. Mulla M. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment/ M. Mulla, K.M. Schulte //Clinical endocrinology. – 2012. – V. 76. – №. 1. – P. 131-136.
187. Nikiforov Y. E. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples/ Y.E. Nikiforov, N.P. Ohori, S.P. Hodak [et. al.]//The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – V. 96. – №. 11. – P. 3390-3397.
188. Nikiforov Y. E. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors/ Y.E. Nikiforov, R.R. Seethala, G. Tallini [et. al.] //JAMA oncology. – 2016. – V. 2. – №. 8. – P. 1023-1029.

189. Noone A. M. et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013 //Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2017. – V. 26. – №. 4. – P. 632-641.
190. Paik W. CT features of thyroid nodules with isolated macrocalcifications detected by ultrasonography/ W. Paik, D.G. Na, H.Y. Gwon //Ultrasonography. – 2020. – V. 39. – №. 2. – P. 130 – 136.
191. Paredes-Manjarrez C. Shear-wave elastography as a tool in the assessment of thyroid nodules/ C. Paredes-Manjarrez, D. Arreola – Chaidez [et. al]//Gaceta médica de México. – 2021. – V. 157. – №. 1. – P. 19-24.
192. Pellerito J. AIUM-ACR-SPR-SRU Practice Parameter for the Performance and Interpretation of a Diagnostic Ultrasound Examination of the Extracranial Head and Neck / J. Pellerito, B. Bromley, S. Alison [et. al]//Journal of Ultrasound in Medicine. – 2018. – V. 37. – №. 11. – P. E6-E12.
193. Perros P. Guidelines for the management of thyroid cancer/ P. Perros, K. Boelaert, S. Colley //Clinical endocrinology. – 2014. – V. 81. – P. 1-122.
194. Pikiş G. Prevalence of thyroid carcinoma in nodules with thy 3 cytology: the role of preoperative ultrasonography and strain elastography/ G. Pikiş, E. Kandaraki //Thyroid Research. – 2021. – V. 14. – P. 1-7.
195. 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 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – V. 95. – №. 12. – P. 5274-5280.
196. Ragusa F. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy/F. Ragusa, F. Fallahi, D. Gonnella [et. al.] //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – V. 33. – №. 6. – P. 101367.
197. Ramos H. E. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer/ H.E. Ramos, F. Hencht, I. Borget [et. al.] //Endocrine. – 2021. – V. 71. – P. 434-442.

198. Ren J. Degenerating thyroid nodules: ultrasound diagnosis, clinical significance, and management / J. Ren, J.H. Baek, S.R. Chung [et. al] //Korean journal of radiology. – 2019. – V. 20. – №. 6. – P. 947-955.
199. Renshaw A. A. Adequate sampling of multiple thyroid nodules by fine-needle aspiration/ A.A. Renshaw, E.W. Gould //Cancer Cytopathology. – 2017. – V. 125. – №. 11. – P. 848-853.
200. 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. Ergogan [et. al.] //European thyroid journal. – 2017. – V. 6. – №. 5. – P. 225-237.
201. Russ G. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography/ G. Russ, B. Royer, C. Bigorge //European journal of endocrinology. – 2013. – V. 168. – №. 5. – P. 649-655.
202. Şahin M. Effectiveness of TI-RADS and ATA classifications for predicting malignancy of thyroid nodules/ M. Sahin, A. Oguz, G. Akkus //Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2021. – V. 30. – №. 11. – P. 1133-1139.
203. 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. Zimmy [et. al.] //Journal of Nuclear Medicine. – 2019. – V. 60. – №. 3. – P. 342-347.
204. Sebag F. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules/ F. Sebag, J. Vaillant – Lombard, J. Berbis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – V. 95. – №. 12. – P. 5281-5288.
205. Seib C. D. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer / C.D. Seib, J.A. Sosa//Endocrinology and Metabolism Clinics. – 2019. – V. 48. – №. 1. – P. 23-35.
206. Shah K. S. V., Ethunandan M. Tumour seeding after fine-needle aspiration and core biopsy of the head and neck-a systematic review/ K.S. Shah, M. Ethunandan //British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2016. – V. 54. – №. 3. – P. 260-265.

207. Sheffield B. S. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis/ B.S. Sheffield, H. Masoudi, B. Walker [et. al.] //Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2014. – V. 9. – №. 2. – P. 97-110.
208. Shin H. S. Malignancy risk stratification of thyroid nodules with macrocalcification and rim calcification based on ultrasound patterns/H.S. Shin, D.G. Na, W. Paik [et. al.] //Korean Journal of Radiology. – 2021. – V. 22. – №. 4. – P. 663 - 671.
209. Shin J. H. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations / J.H. Shin, J.H. Baek //Korean journal of radiology. – 2016. – V. 17. – №. 3. – P. 370-395.
210. Shrestha D. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: a retrospective study/ D. Shrestha, S. Shrestha //Journal of College of Medical Sciences-Nepal. – 2014. – V. 10. – №. 4. – P. 18-21.
211. Siebert S. M. Diagnostic performance of margin features in thyroid nodules in prediction of malignancy/S.M. Siebert, A.J. Gomez, T. Liang //American Journal of Roentgenology. – 2018. – V. 210. – №. 4. – P. 860-865.
212. Sobrinho-Simoes M. Follicular thyroid carcinoma/ M. Sobrinho-Simoes //Modern Pathology. – 2011. – V. 24. – P. S10-S18.
213. Soelberg K. K. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review / K.K. Soelberg, S.J. Bonnema, T.H. Brix [et. al.]//Thyroid. – 2012. – V. 22. – №. 9. – P. 918-925.
214. Song J. Ultrasound image analysis using deep learning algorithm for the diagnosis of thyroid nodules/ J. Song, Y.J. Chai, H. Masuoka [et. al.]//Medicine. – 2019. – V. 98. – №. 15. – P. 1 – 15.
215. Straccia P. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? / P. Straccia, E.D. Rossi, T. Bizzarro [et. al.]//Cancer Cytopathology. – 2015. – V. 123. – №. 12. – P. 713-722.

216. Strickland K. C. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories/ K.C. Strickland, B.E. Howitt, E. Marqusee [et. al.] //Thyroid. – 2015. – V. 25. – №. 9. – P. 987-992.
217. Tahvildari A. M. Sonographic-pathologic correlation for punctate echogenic reflectors in papillary thyroid carcinoma: what are they?/ A.M. Tahvildari, L. Pan, C.S. Kong [et. al.]//Journal of Ultrasound in Medicine. – 2016. – V. 35. – №. 8. – P. 1645-1652.
218. Tanaka A. Optimal needle size for thyroid fine needle aspiration cytology/ A. Tanaka, M. Hirokawa, M. Higuchi [et. al.]//Endocrine Journal. – 2019. – V. 66. – №. 2. – P. 143-147.
219. Tao L. Preoperative prediction of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma via conventional and contrast-enhanced ultrasound/ L. Tao, W. Zhou, W. Zhan [et. al.] //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2020. – V. 39. – №. 10. – P. 2071-2080.
220. 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.] //Journal of the American college of radiology. – 2017. – V. 14. – №. 5. – P. 587-595.
221. Trimboli P. et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis //Endocrine. – 2022. – C. 1-7.
222. Trovisco V. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma/ V. Trovisco, I. Vieira de Castro, P. Soares [et. al.]//The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – V. 202. – №. 2. – P. 247-251.
223. Udelsman R., Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds/ R. Udelsman, Y. Zhang //Thyroid. – 2014. – V. 24. – №. 3. – P. 472-479.

224. Valderrabano P., McIver B. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis //Cancer Control. – 2017. – V. 24. – №. 5. – P. 1 – 14.
225. Veyrieres J. B. A threshold value in shear wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: a reality? /J.B. Veyrieres, F. Albarel, J.V. Lombard //European journal of radiology. – 2012. – V. 81. – №. 12. – P. 3965-3972.
226. Wang C. C. C. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology/ C.C.C. Wang, L. Friedman, G.C. Kennedy [et. al.] //Thyroid. – 2011. – V. 21. – №. 3. – P. 243-251.
227. Wang G. Value of Echogenic Foci in Diagnosing Papillary Thyroid Carcinoma and Predicting Aggressive Biological Behavior/ G. Wang, F. Nie //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2022. – V. 41. – №. 5. – P. 1237-1245.
228. Wang M. Grayscale, subjective color Doppler, combined grayscale with subjective color Doppler in predicting thyroid carcinoma: a retrospective analysis/ M. Wang, X. Wang, H. Zhang //Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2022. – T. 88. – C. 220-227.

229. Wang Y. Diagnostic performance of ultrasound and computed tomography in parallel for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis/ Y. Wang, M. Chen, P. Chen [et. al.]//Gland Surgery. – 2022. – V. 11. – №. 7. – P. 1212 – 1223.
230. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer //Nature Reviews Cancer. – 2013. – V. 13. – №. 3. – P. 184-199.
231. Yang X. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum tumor markers for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma/ X. Yang, J. Xu, L. Yin [et. al.] //Oncology letters. – 2021. – V. 22. – №. 1. – P. 1-9.
232. Yim Y. Concordance of three international guidelines for thyroid nodules classified by ultrasonography and diagnostic performance of biopsy criteria/ Y. Yim, D.G. Na, E.J. Ha [et. al.]//Korean Journal of Radiology. – 2020. – V. 21. – №. 1. – P. 108-116.
233. Yoo R. E. Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy/ R.E. Yoo, J. Kim, J.M. Bae [et. al.] //Korean Journal of Radiology. – 2020. – V. 21. – №. 5. – P. 598 – 604.
234. Yoon J. H. The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology/ J.H. Yoon, H.J. Kwon, E.K. Kim [et. al.] //Ultrasonography. – 2016. – V. 35. – №. 1. – P. 47 – 54.
235. Yoon S. J. Similarities and differences between thyroid imaging reporting and data systems/ S.J. Yoon, D.G. Na, H.Y. Gwon [et. al.] //American Journal of Roentgenology. – 2019. – V. 213. – №. 2. – P. W76-W84.
236. Zhang J. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis / J. Zhang, X. Zhang, Y. Meng [et al.] // Medicine. 2020. V. 15 (4). E 0231775.
237. Zhang L. Comparison of Different-Gauge Needles for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules/ L. Zhang, Y. Liu, X. Tan [et. al.] //Journal of ultrasound in medicine. – 2018. – V. 37. – №. 7. – P. 1713-1716.
238. Zhang Y. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for thyroid nodules/ Y. Zhang, Y. Luo, M. Zhang [et. al.] //Medical Science

Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. – 2016. – V. 22. – P. 4755 – 4764.

239. Zhao S. Combined Conventional Ultrasound and Contrast-Enhanced Computed Tomography for Cervical Lymph Node Metastasis Prediction in Papillary Thyroid Carcinoma/ S. Zhao, W. Yue, H. Wang [et. al.] //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2023. – V. 42. – №. 2. – P. 385-398.

240. Zhou J. Q. Thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) for ultrasound features of nodules: multicentric retrospective study in China/ J. Q. Zhou, Y. Song //Endocrine. – 2021. – T. 72. – №. 1. – C. 157-170.

241. Zhu Y. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review/ Y. Zhu, Y. Song, G. Xu [et. al.]//Diagnostic pathology. – 2020. – V. 15. – №. 1. – P. 1-8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЩЖ – щитовидная железа

РЩЖ – рак щитовидной железы

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

УЗИ – ультразвуковое исследование

КУУЗИ – констрат – усиленное ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно – резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭД – энергетическая доплерография

SE - компрессионная эластография

2D – SWE - эластография сдвиговых волн двумерная

SR – Strain Ratio

WFUMB - всемирная федерация ультразвука в медицине и биологии

pSWE - точечная эластография сдвиговых волн

РФП – радиофармпрепарат

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно – эмиссионная томография

ПЭТ/КТ - позитронно – эмиссионная томография объединённая с компьютерной томографией

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

18F-ФДГ - 18-фтор-дезоксиглюкоза

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

v – ТАБ – вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия

TI – RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System

ATA - American Thyroid Association

ETA – European Thyroid Association

KSThR – Korean Society of Thyroid Radiology