

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Слободяник Андрей Сергеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА У БОЛЬНЫХ
С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Щеголев Александр Андреевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. РОЛЬ ПУНКЦИОННОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ И УЗИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Группы больных и этапы исследования	30
2.2. Методика комплексного клинико-лабораторного исследования	33
2.2.1. Методика ультразвукового исследования	34
2.2.2. Методика стратификации рисков рака щитовидной железы по системе American college of radiology Thyroid image reporting and data system	35
2.2.3. Методика пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии	39
2.2.4. Методика цитологического исследования	40
2.2.5. Методика оценки стратификации рисков рака щитовидной железы по классификации The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopatology	41
2.2.6. Методы хирургического лечения и периоперационного ведения больных	46
2.2.7. Методика гистологического исследования операционного материала ..	47
2.3. Методика статистической обработки результатов исследования	47
Глава 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	50
3.1. Результаты предоперационного обследования всех пациентов (I и II группы), включенных в исследование	50
3.2. Результаты предоперационного обследования пациентов I группы	52
3.3. Результаты предоперационного обследования пациентов II группы.....	55
3.4. Результаты послеоперационного гистологического исследования препаратов пациентов I и II групп в сравнении с данными цитологического исследования	57

3.5. Результаты гистологического исследования пациентов I и II групп в зависимости от данных цитологического исследования и категории American college of radiology Thyroid image reporting and data system.....	59
3.6. Статистический анализ	63
3.7. Клинические примеры.	67
Глава 4. ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВТОРНЫМ НЕИНФОРМАТИВНЫМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТОМ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, узловой зоб занимает второе после сахарного диабета место по распространенности среди всей эндокринной патологии и первое место среди заболеваний эндокринных органов, требующих хирургического вмешательства [43]. Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ) под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) на сегодняшний день является «золотым стандартом» морфологической верификации узловых образований щитовидной железы. Результат ПТАБ при узловом зобе является ключевым фактором, определяющим как лечебную тактику в целом, так и объем хирургического вмешательства [5, 14, 40, 42, 43, 55, 57, 130].

Метод ПТАБ достаточно прост, не предполагает специальной подготовки больного, может выполняться в амбулаторных условиях, а также не требует больших экономических затрат [9, 44, 73].

Хотя ПТАБ является основным диагностическим методом исследования узловых образований щитовидной железы (ЩЖ), тем не менее, в последние годы все большее значение придается ультразвуковому исследованию с использованием системы стратификации рисков рака щитовидной железы – TIRADS. В ряде случаев, даже при доброкачественном результате цитологического исследования, это позволяет предположить злокачественный характер узлового образования щитовидной железы на диагностическом этапе [13, 20, 41, 44, 50, 73, 95].

В национальных клинических рекомендациях «Дифференцированный рак щитовидной железы» (редакция 2020г.) описаны следующие показания для проведения ПТАБ [20]:

1. узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие 1 см в диаметре;
2. узловые образования менее 1 см в диаметре, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм рака щитовидной железы, при наличии следующих факторов:

- концентрация базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
- наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез рака щитовидной железы;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования щитовидной железы, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
- пациенты моложе 20 лет;
- изменения ультразвуковой структуры доброкачественных узлов щитовидной железы в процессе динамического наблюдения.

Результат цитологического исследования оценивается по классификации The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology от 2017г (TBSRTC). Исходя из результатов определяется дальнейшая тактика лечения пациента [1, 56, 65, 127]. В частности, при наличии категории Bethesda I (неинформативный результат), необходимо выполнить ПТАБ повторно [14].

На сегодняшний день при «доброкачественном» результате ПТАБ у пациентов с узловым (многоузловым) нетоксическим зобом наиболее частая тактика лечения – динамическое наблюдение. Согласно клиническим рекомендациям «Дифференцированный рак щитовидной железы» [20] показаниями для хирургического лечения являются:

- функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом;
- Цитологическая категория Bethesda IV, V и VI;
- синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ;
- косметический дефект, снижающий качество жизни.

В настоящее время идет поиск малоинвазивных методов исследования, которые наряду с ПТАБ позволяют достоверно оценить риск злокачественности узловых образований ЩЖ. Учитывая, что УЗИ является основным методом

диагностики узловых форм зоба, в последние десятилетия многие авторы стремятся классифицировать риски злокачественности узловых образований ЩЖ, основываясь на УЗ картине.

Результаты УЗИ ЩЖ оцениваются по общепринятой системе стратификации рисков рака ЩЖ Thyroid image reporting and data system (TIRADS). Данная система имеет 5 категорий, причем чем выше категория TIRADS, тем выше риск злокачественности [18, 20, 41, 80, 89, 121, 98] (Таблица 1).

Таблица 1 – Категории по системе стратификации рисков рака ЩЖ TIRADS

Категория TIRADS	Риск злокачественности
TIRADS 1	Доброкачественное
TIRADS 2	Без подозрений на злокачественное
TIRADS 3	Вероятно доброкачественные
TIRADS 4	Подозрительные изменения
TIRADS 5	Высокий риск злокачественности

На сегодняшний день существует три основных варианта стратификации рисков рака ЩЖ по системе TIRADS:

- система Американского колледжа радиологии: American college of radiology Thyroid image reporting and data system (ACR-TIRADS);
- Европейская система: Europe Thyroid image reporting and data system (EU-TIRADS);
- Корейская система: Korean Thyroid image reporting and data system (K-TIRADS).

В Российских национальных клинических рекомендациях «Дифференцированный рак щитовидной железы» [20] перечислены следующие эхографические признаки узловых образований, указывающие на возможность малигнизации:

- нечеткие, неровные, прерывистые контуры образования;

- характерная пространственная ориентация: высота опухоли больше, чем ширина;
- солидный характер и низкая эхогенность опухоли;
- наличие микрокальцинатов;
- нарушение дифференцировки лимфатических узлов.

Наиболее сложной является система ACR-TIRADS: при осмотре ЩЖ описываются эхогенность, эхоструктура узлового образования и включения. Далее, на основании оценки перечисленных пунктов выставляются баллы, по результатам которых определяется категория по TIRADS. Чем больше сумма баллов, тем выше категория TIRADS. В отличие от системы ACR-TIRADS, для присвоения категории EU-TIRADS 5 достаточно хотя бы одного из выявленных злокачественных признаков. Для категории K-TIRADS 5 необходимо сочетание гипоехогенного узлового образования хотя бы с одним из признаков злокачественности.

В рамках одной и той же категории TIRADS в разных системах риск злокачественности различается. Так например при EU-TIRADS 5 риск злокачественности составляет 26-87% [20], при K-TIRADS 5 – 51,3% [121], а при ACR-TIRADS 5 риск злокачественности более 80% [41, 68]. Таким образом система ACR-TIRADS является наиболее достоверной в оценке риска злокачественности.

Учитывая все вышеперечисленные данные, остаются открытыми следующие вопросы:

- тактика лечения пациентов при неоднократно повторяющихся неинформативных результатах ПТАБ?
- тактика лечения пациентов при разнонаправленных результатах предоперационного обследования? (например, цитологическая категория Bethesda II в сочетании с категорией ACR-TIRADS 5).
- Возможность определения дальнейшей тактики лечения пациента при выявлении категории ACR-TIRADS 5 без проведения ПТАБ?

Степень разработанности научной темы

Несмотря на накопленный опыт по диагностике и лечению пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [4, 16, 47, 75, 78, 87, 119], некоторые важные вопросы до настоящего времени остаются открытыми. К ним относятся сложности дифференциальной диагностики между доброкачественными узловыми образованиями и раком ЩЖ, ведущие к ошибкам предоперационной диагностики и неправильному выбору тактики лечения, поэтому вопрос оптимизации диагностического алгоритма у больных с узловым зобом остается важным.

Поиск дополнительных предоперационных методов дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ на предоперационном этапе и создание диагностического алгоритма у больных определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить дифференциальную диагностику и результаты лечения больных с узловыми образованиями ЩЖ путем разработки алгоритма, определяющего дальнейшую тактику лечения.

Задачи исследования

1. Сопоставить результаты УЗИ по системе стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS с результатами послеоперационного гистологического исследования.
2. Провести корреляционный анализ результатов TBSRTC и ультразвукового исследований ACR-TIRADS с данными гистологического исследования оперированных больных.
3. Определить тактику лечения пациентов с разнонаправленными результатами цитологического исследования в зависимости от категории ACR-TIRADS.
4. Обосновать алгоритм ведения пациентов с повторным неинформативным результатом ПТАБ.
5. Разработать диагностический алгоритм, определяющий дальнейшую тактику лечения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ.

Научная новизна работы

В настоящем исследовании разработана новая научная концепция диагностического метода, достоверно обеспечивающего повышение точности дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, основанная на УЗИ ЩЖ по системе стратификации рисков рака ACR-TIRADS.

Проведена комплексная сравнительная оценка результатов ПТАБ узловых образований щитовидной железы и результатов стратификации рисков рака щитовидной железы по системе ACR-TIRADS с результатами гистологического исследования.

Доказано, что в качестве дооперационного исследования узлов ЩЖ целесообразно использовать систему стратификации рисков рака ЩЖ – ACR-TIRADS. Именно с ее помощью можно систематизировать подход к лечению пациентов с узловым зобом, что упростит понимание данной патологии для смежных специалистов и уменьшит количество неоправданных ПТАБ.

Продемонстрировано, что в спорных ситуациях при постановке диагноза на дооперационном этапе более целесообразно отдавать предпочтение результатам стратификации именно по системе ACR-TIRADS. При невозможности проведения ПТАБ или неинформативном цитологическом результате, дальнейшая тактика лечения больных напрямую зависит от результатов стратификации по системе ACR-TIRADS.

Предложен алгоритм лечения, учитывающий преимущества УЗИ ЩЖ по системе ACR-TIRADS на предоперационном этапе и позволяющий выбрать оптимальную тактику лечения для каждого пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана высокая диагностическая значимость УЗИ по системе стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS для дифференциальной диагностики узловых образований на предоперационном этапе, а также предложена тактика лечения пациентов, при повторяющихся неинформативных результатах ПТАБ.

По результатам исследования разработан диагностический алгоритм, определяющий тактику лечения пациентов, основанный на УЗИ по системе стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала сравнительную оценку результатов ПТАБ узловых образований щитовидной железы и результатов стратификации рисков рака щитовидной железы по системе ACR-TIRADS с результатами гистологического исследования. Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов). Исследование проведено с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обследование пациента с узловым зобом важно начинать с проведения УЗИ ЩЖ, при котором необходимо оценить категорию узлового образования по системе стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS.
2. Показания для проведения ПТАБ узлов ЩЖ необходимо определять с учетом системы стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS.
3. При 2 и 3 категориях стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS нет необходимости в проведении ПТАБ.
4. При категории 4 стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS необходимо рекомендовать проведение ПТАБ с последующим цитологическим исследованием.
5. При категории стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS 5 необходимо рекомендовать хирургическое лечение.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (n=2554), использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам, корректной статистической обработки данных. Выводы и практические рекомендации

подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: XVI Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы» (Москва, 2020) и съезде IX международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) и врачей хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» (протокол № 14 от 16.02.2024).

Личное участие автора

Диссертантом изучены и проанализированы современные и зарубежные источники литературы. Автор лично провел работу по сбору фактического материала, самостоятельно провел 1500 пункционных тонкоигольных аспирационных биопсий под контролем УЗИ у пациентов, включенных в исследование, выполнил самостоятельно хирургических вмешательств у 383 пациентов, включенных в исследование, осуществил анализ и статистическую обработку полученных результатов исследования. По результатам исследования подготовил к печати научные статьи.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 2 и 5 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия: п. 2 – разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; п. 5 – усовершенствование методов диспансеризации и профилактики хирургических заболеваний.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения центра эндокринной хирургии ГБУЗ «ГКБ им. Иноземцева ДЗМ» (главный врач – к.м.н. А.Э. Маркаров) и ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России (главный врач – к.м.н. Н.Л. Бондаренко).

Материалы диссертации используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и аспирантами на кафедре госпитальной хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.А. Щеголев).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 научные статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ и включенных в базу SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 142 источников: 55 – отечественных и 87 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 20 таблицами.

Глава 1. РОЛЬ ПУНКЦИОННОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ И УЗИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Узловой зоб занимает второе после сахарного диабета место в эндокринной патологии по распространенности и первое место среди заболеваний эндокринных органов требующее хирургического вмешательства [43]. За последние десятилетия отмечается значительный рост распространенности узловой патологии щитовидной железы [36, 53]. Во многом из-за этого некоторые исследователи интерпретируют узловой коллоидный зоб как проявление возрастных изменений в ткани щитовидной железы [47]. Частота выявления узловых образований при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы превышает 50%, при этом у 3% пациентов они расцениваются как злокачественные [33, 47, 54].

Большинство пациентов с узловым зобом подлежат динамическому наблюдению [1, 71, 77, 90, 108, 127].

Показания к хирургическому лечению узлового зоба на сегодняшний день строго ограничены. Согласно Национальным клиническим рекомендациям [23] показанием к хирургическому лечению являются:

- функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом.
- цитологическая категория Bethesda IV, V и VI.
- синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ.
- косметический дефект, снижающий качество жизни.

Выше перечисленное закономерным образом объясняет актуальность оценки риска злокачественности узлового образования на дооперационном этапе. По данным клинических рекомендаций [23], риск злокачественности узловых образований в основном оценивается только на основании цитологических результатов пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии. Таким образом

ПТАБ является по существу основным методом оценки риска злокачественности узловых образований ЩЖ.

Понятно, что интересные теперь уже больше в историческом аспекте такие методы исследования как: оценка клинических и лабораторных данных, пальпация, ультразвуковое исследование и сцинтиграфия не всегда позволяли достоверно установить природу образования в железе и определить его характер [8, 34, 70, 77, 79, 123].

Впервые в истории биопсию щитовидной железы выполнили Мартин и Эллис в Нью-Йоркском мемориальном госпитале в 1930 году [107]. Первая пункция была проведена толстой иглой и долгое время использовались только толстые иглы для проведения ПТАБ [116].

До 1970-х годов основным методом морфологической диагностики узловых образований являлась трепанобиопсия [58]. В настоящее время единственным обоснованным показанием для проведения трепанобиопсии, наверное, может являться только необходимость проведения иммуногистохимического исследования для дифференциальной диагностики характера опухоли [45, 63, 70, 78, 130]. В остальных случаях, ввиду большого количества осложнений трепанобиопсии, рекомендуется проводить ПТАБ тонкими иглами [116].

Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия получила широкое распространение начиная с 70-х годов прошлого столетия после появления серии научных публикаций [71, 101, 103, 129], в которых была убедительно доказана важная роль этого исследования для дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы. Пионером внедрения в широкую практику биопсии тонкой иглой явился S. Franzen [74].

Широкое внедрение в практику тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ кардинальным образом изменило тактику лечения больных с узловыми образованиями щитовидной железы [34, 88, 94, 95]. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем позволило проследить ход иглы с момента прокола и до окончания аспирации, прицельно забрать материал из подозрительных участков, а также пунктировать

непальпируемые образования размерами более 4 мм, что оказалось важным для диагностики злокачественных образований на ранней стадии. Метод не требует особых условий проведения, что делает его возможным для выполнения на амбулаторном этапе [51]. Постоянный контроль кончика иглы во время всей манипуляции позволяет исключить возможность травмы крупных сосудов, трахеи и пищевода, что также значительно снижает риск осложнений [14, 75, 76, 111].

Таким образом, «золотым стандартом» в морфологической диагностике узловых образований щитовидной железы в настоящее время закономерно является традиционная пункционная тонкоигльная аспирационная биопсия под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием [10, 34, 40, 57, 83, 115].

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации “Дифференцированный рак щитовидной железы” показания для проведения ПТАБ описаны как следующие [20].

1. узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие 1 см в диаметре.
2. узловые образования менее 1 см в диаметре, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм рака щитовидной железы, при наличии следующих факторов:
 - концентрация базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
 - наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
 - облучение головы и шеи в анамнезе;
 - семейный анамнез рака щитовидной железы;
 - паралич голосовой складки;
 - узловые образования щитовидной железы, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
 - пациенты моложе 20 лет;

- изменения ультразвуковой структуры доброкачественных узлов щитовидной железы в процессе динамического наблюдения.

Данный метод позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования с точностью до 96% [8, 59, 108]. Необходимо отметить, что по результатам ПТАБ злокачественное поражение щитовидной железы выявляется только у 5% от общего числа обследованных [8, 59, 108].

Несмотря на очевидные достоинства данного метода, существуют неинформативные и ложные результаты. По данным Rago T., Fiore E. у 34266 пациентов количество неинформативных результатов составило 17,1% [120]. Ложные результаты у больных после хирургического лечения с исходно доброкачественными узлами по результатам ПТАБ составили 3,6% у 970 пациентов [115].

Цитологический метод исследования является основным морфологическим методом исследования узловых образований ЩЖ. Метод исследования достаточно прост и сравнительно не дорогой. Взятый для цитологического исследования материал методом ПТАБ помещают на край предметного стекла и другим предметным или покровным стеклом равномерно, сильно не надавливая, тонким слоем распределяют по всей поверхности препарата. Цитологическая диагностика основана на следующих принципах [6, 97]:

- Разница клеточного состава в норме и патологии.
- Оценка не одной отдельно взятой клетки, а совокупности клеток, большое значение придается фону препарата.
- Врач-цитолог должен иметь соответствующую квалификацию.
- Каждое исследование завершается формулировкой заключения.

При микроскопическом исследовании окрашенных мазков-пунктатов ЩЖ следует учитывать количество полученного материала, его клеточный состав наличие коллоида, его состояние (плотность — густой или жидкий). При оценке клеточного компонента пунктата — тиреоцитов (фолликулярных, или так называемых А-клеток) — следует учитывать их форму и размеры; моно- или полиморфность; изолированные они или формируют агрегаты; количество клеток

в агрегате, отражающее пролиферативную активность клеток; особенности агрегатов и скоплений; наличие тяжей, клеточных шаров. Исследуя тиреоциты, нужно обращать внимание на текстуру цитоплазмы, ее окрашиваемость, наличие включений (их особенности и окрашиваемость), на признаки, отражающие функциональную активность клетки, в том числе на число, размеры и форму ядер, их положение в клетке; характер хроматина, распределение и окрашиваемость его частиц; наличие ядрышек, цитоплазматических включений, вакуолей, фигур митоза и признаков амитотического деления и оценивать ядерно-плазменное отношение [6, 84, 85, 97].

При обнаружении патологических (атипичных) клеток следует прежде всего определить их тип (тканевую принадлежность), изолированные они или формируют комплексы, взаимосвязь клеток в комплексах, в частности наличие признаков разобщения клеток; типы формируемых комплексов и структур, форму и размеры клеток и их ядер, ядерно-плазменное отношение, особенности цитоплазмы и ее тинкториальные свойства, наличие включений в цитоплазме, их число, размеры и тинкториальные свойства, характер распределения в цитоплазме; особенности ядер (форма, размеры, локализация); характер окрашивания хроматина, наличие ядрышек и их особенности, наличие цитоплазматических включений в ядрах, фигур митоза и другие особенности, способные дать информацию для решения вопроса о характере патологических изменений в железе [6, 84, 85, 97].

Наряду с традиционным цитологическим исследованием (ТЦ) в последнее время чаще стали использовать метод жидкостного цитологического исследования (ЖЦ). Для ТЦ исследования аспират наносится сразу на предметное стекло, при методе ЖЦ пункционный материал помещается в пробирку с консервирующим раствором, что позволяет его транспортировать с целью проведения других, дополнительных методов исследования, без риска повреждения [52, 112].

Ряд исследований, посвященных сравнению информативности ТЦ с ЖЦ в случаях повторной ПТАБ узловых образований ЩЖ, показали что методом ЖЦ 40,6% полученного материала оценивался как неинформативный в сравнении с

17,8% при ТЦ [7]. По результатам сравнительной оценки цитологического и гистологического материала при доброкачественных узлах ЩЖ наиболее точным оказался метод ТЦ (61,1% по сравнению с 33,3% при ЖЦ; одна и та же группа пациентов). Диагноз рак или подозрение на рак был установлен в 85,7% случаев при ТЦ и в 82,7% — при ЖЦ. Таким образом метод ТЦ является более достоверным и обосновано имеет широкое применение, однако при получении неинформативного результата данные методы должны дополнять друг друга для правильности постановки диагноза [7].

Для цитологической оценки пунктата щитовидной железы предложены три классификационные системы: Italian AME Consensus, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, разработанной Национальным институтом рака в США и UK-RCPATH Systems. Отличия этих систем связаны как с различными в простоте трактовки полученных результатов цитологами, так и с разной достоверностью при сравнении цитологических и гистологических результатов [49, 67]. Все эти системы распределяют полученный материал на следующие диагностические категории: I) неинформативный или недиагностический материал; II) доброкачественные образования; III) атипия неясного значения; IV) фолликулярная неоплазия V) подозрительные на злокачественность; VI) злокачественные образования. Использование данных систем оценки цитологических препаратов позволяет выбрать адекватный объем операции и уменьшить количество неоправданных операций [17, 39, 52, 56, 70, 78, 87].

В настоящее время используют цитологическую систему, разработанную Национальным институтом рака в США (TBSRTC) [66], которая с 2015 г. рекомендована Российской ассоциацией эндокринологов к использованию в лечебных учреждениях РФ [23]. В рамках данной системы для каждой цитологической категории риск злокачественности составляет:

- Bethesda I риск злокачественности 1-4 %.
- Bethesda II риск злокачественности 0-3 %.
- Bethesda III риск злокачественности 5-15 %.

- Bethesda IV риск злокачественности 15-30 %.
- Bethesda V риск злокачественности 60-75 %.
- Bethesda VI риск злокачественности 97-99 %.

Хирургическое лечение показано для пациентов с категорией Bethesda IV, V, VI, что соответствует 15 – 99% риску злокачественности узловых образований в щитовидной железе [23].

Не вызывает сомнения тот факт, что информативность ПТАБ во многом зависит от квалификации врача, выполняющего исследование. Последнее объясняет то, что количество неинформативных заключений колеблется в широком диапазоне от 0,2 % до 30 % [14, 61, 64, 139]. Чем опытнее специалист, выполняющий ПТАБ, тем меньше неинформативных результатов [82]. Для того, чтобы навык оставался на высоком уровне, некоторые авторы рекомендуют врачу выполнение как минимум 10 пунктов в неделю [86]. Причиной неинформативного результата является недостаточное количество клеток в мазке, большое количество крови, неправильная толщина мазка [104].

Понятно, что в правильности постановки цитологического диагноза основополагающую роль играет и квалификация врача-цитолога. Основным условием для постановки диагноза является получение достаточного количества клеточного материала для исследования. Считается, если в полученных мазках нет клеток, подозрительных на злокачественные, и в 2 мазках имеются минимум по 6 групп доброкачественных клеток, то данный материал можно оценить как доброкачественный [83]. Однако Н. Gharib (1997) справедливо считает, что адекватным можно считать только тот мазок, в котором имеется не менее 6 групп клеток с минимум 10 клетками в каждой группе. Как уже было отмечено ранее, морфологическая картина щитовидной железы достаточно сложна, поэтому часть ложных морфологических результатов связана и с квалификацией врача-цитолога: в специализированных лечебных учреждениях число ложноотрицательных и ложноположительных заключений не превышает 1-2% [49, 120].

В настоящее время методом скрининга при первичном обращении больного с узловыми образованиями ЩЖ, является УЗИ, в рамках которого при обнаружении узловых образований ЩЖ обычно оценивались такие их характеристики, как эхоструктура, эхогенность, форма, контур и включения в узловых образованиях, состояние регионарных лимфатических лимфоузлов. По эхоструктуре выделяют такие типы узловых образований, как кистозные, губчатые, солидно-кистозные и солидные. Важным фактором является эхогенность узла: выделяют анэхогенный, гиперэхогенный (изоэхогенный), гипоехогенный, выражено гипоехогенный. По форме узлов основным критерием является преобладание высоты над шириной в двух проекциях. При оценке контура выделяют следующие критерии: ровный, не определяется, неровный, и экстратиреоидное расположение. Также основным критерием для оценки узловых образований является наличие включений: макрокальцинаты, периферическое обызвествление и микрокальцинаты. По результатам УЗИ определяются показания для проведения ПТАБ, или рекомендуется дальнейшее наблюдение пациентов с впервые выявленными узловыми образованиями [70, 78, 98].

В настоящее время показания для ПТАБ сужаются. В Российских рекомендациях необходимо выполнять пункцию всех узлов более 10 мм, однако возникает вопрос о необходимости проведения ПТАБ узловых образований менее 10 мм. В зарубежных рекомендациях необходимость в проведении пункции узлов менее 20 мм лишь при наличии УЗ-признаков подозрительных на злокачественность или быстром росте узлов при динамическом наблюдении. Также ПТАБ не рекомендуется для узлов с гиперфункцией, установленной по данным сцинтиграфии [70, 78].

Поиск единых подходов в диагностике узловых образования ЩЖ привел к появлению классификационных систем, предназначенных для определения риска малигнизации узловых образований ЩЖ по данным их эхографических характеристик. Внедрение стандартизированной международной классификации TIRADS в клиническую практику позволило упростить понимание результатов УЗИ ЩЖ для врачей разных специальностей, более осмысленно определить

показания для выполнения ПТАБ при небольших размерах узловых образований, что в конечном итоге уменьшило количество необоснованных повторных пункций [50, 89, 98, 111].

Основными оценочными ультразвуковыми критериями являются: эхогенность, эхоструктура, форма и контуры образований, соотношение высоты и ширины узла, наличие или отсутствие в них кальцификатов. Доказано что система TIRADS имеет высокую корреляцию с морфологическим исследованием (чувствительность 88%; специфичность 49%, положительная прогностическая ценность 49%, отрицательная прогностическая ценность 88% и 94% точность диагностики злокачественных новообразований) [78, 87, 98].

В литературе представлены в основном 3 системы стратификации риска рака щитовидной железы по данным УЗИ: система, разработанная Американским колледжем радиологии ACR-TIRADS, европейская система EU-TIRADS и корейская система K-TIRADS. Эти системы имеют определенные отличия, в первую очередь связанные с трактовкой понятия злокачественного роста (TIRADS 5). Так, например, в EU-TIRADS достаточно хотя бы одного злокачественного критерия узлового образования, в системе K-TIRADS обязательным условием TIRADS 5 должно быть сочетание гипоехогенности узлового образования и любой хотя бы один злокачественный признак, а система ACR-TIRADS предлагает балльную оценку результатов УЗИ. Хотя система ACR-TIRADS самая сложная в практическом использовании, однако именно она признается наиболее достоверной в оценке злокачественных образований в ЩЖ, в сравнении с EU-TIRADS и K-TIRADS [80, 98, 111, 120].

Общим недостатком этих систем является слишком широкий диапазон вероятности риска злокачественности узлового образования. Так по данным научно-практического молодежного журнала Radiology приведены риски злокачественности различных систем стратификации риска рака ЩЖ при различных категориях TIRADS в 2021 году (Таблица 2) [41, 68, 120, 121].

Таблица 2 – Риски злокачественности различных систем TIRADS

Категория TIRADS	Система стратификации риска рака ЩЖ		
	K-TIRADS	EU-TIRADS	ACR-TIRADS
Категория 2	0%	0%	0%
Категория 3	19,2%	2-4%	<5%
Категория 4	29,5%	6-17%	5-80%
Категория 5	51,3%	26-87%	>80%

Как видно из таблицы при категории TIRADS 2 все узловые образования как правило имеют доброкачественную природу и не нуждаются в морфологической верификации, однако при категории TIRADS 5 риски злокачественности значительно различаются и имеют широкий диапазон [41, 68, 120, 121].

Из трех основных систем стратификации рисков рака ЩЖ TIRADS, следует более подробно остановиться на системе ACR-TIRADS: при осмотре ЩЖ описываются эхогенность, эхоструктура узлового образования и включения. Далее, на основании оценки перечисленных пунктов выставляются баллы, по результатам которых определяется категория по TIRADS. Чем больше сумма баллов, тем выше категория ACR-TIRADS. В отличие от системы EU-TIRADS, для присвоения категории EU-TIRADS 5 достаточно хотя бы одного из выявленных злокачественных признаков. Для категории K-TIRADS 5 необходимо сочетание гипоэхогенного узлового образования хотя бы с одним из признаков злокачественности [41, 120, 121].

В национальных клинических рекомендациях “Дифференцированный рак щитовидной железы”, рекомендовано использовать европейскую систему стратификации рисков рака щитовидной железы (EU-TIRADS) [20].

Важным и до конца неясным остается вопрос об определении показаний к хирургическому лечению узлового зоба в зависимости от комплексной оценки результатов УЗИ (TIRADS) и данных цитологического исследования. Так, при результате Bethesda IV риск злокачественности составляет 15-30% [9, 42, 43, 56]

показано хирургическое лечение. В то же время при EU-TIRADS 5 риск злокачественности составляет 26-87%, но показано не хирургическое лечение, а проведение ПТАБ [20].

Предоперационное обследование пациентов с узловым зобом предполагает исследование крови с определением уровней ТТГ и кальцитонина. Уровень ТТГ позволяет определиться в отношении функциональной автономии (токсическая аденома) при узловом зобе, хотя злокачественный характер токсических аденом встречается крайне редко [46, 81]. Исследование крови на кальцитонин у пациентов с узловым зобом позволяет заподозрить медуллярную карциному [37, 62].

Рост числа заболеваний ЩЖ закономерным образом приводит к поиску новых методов дифференциальной диагностики ее доброкачественных и злокачественных образований [12, 21, 24, 29, 32, 45, 79, 96, 98, 114, 130].

В последние годы проводятся исследования, направленные на повышение информативности пункционного материала узловых образований ЩЖ посредством трех основных методик: молекулярно-генетического анализа на основе экспрессии генов (микро-РНК-21, 221, 222, 205, 187, 192, 375, 31, 141, 183, 146b, 181b, 199b) и оценки соматических мутаций (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ), а также иммуноцитохимической детекции таких молекулярных биомаркеров как Галектин-3, Нуклеофосмин и индекс пролиферативной активности Ki-67 в сочетании с ЖЦ. Данные методики позволяют дифференцировать и выявлять различные патоморфологические типы опухолей на ранних этапах заболевания, определять их потенциал к метастазированию, контролировать эффективность терапевтического воздействия на патологический процесс. Однако многое в молекулярной генетике на сегодняшний день остается неясным и доступность данного метода резко ограничена стоимостью исследований, которое в настоящее время не может выполняться повсеместно [15, 21, 38, 117, 138, 140].

Отдельного обсуждения заслуживает гистологическое исследование, которое в трудных случаях также дополняется иммуногистохимическим исследованием (ИГХ). Данная методика позволяет как правило сформулировать окончательный диагноз и объяснить причины широкого диапазона вариантов рака ЩЖ от латентно

текущих микрокарцином до агрессивных опухолей с регионарным и отдаленным метастазированием. При раке ЩЖ мутация в разных онкогенах приводит к ингибированию апоптоза, пролиферации клеток и повышению экспрессии определенных рецепторов, которые можно определить, используя различные биомаркеры при ИГХ [22; 98]. Наибольшее применение получили такие маркеры как галектин-3 (Gal-3), тиреоидная пероксидаза (tpo), цитокератины (cytokeratins – СК) 1, 5, 6, 7, 8, 13, 18 и 19, а также HBME-1 (hector battifora mesothelial cell-1). Использование различных маркеров позволяет увеличить точность диагностики рака ЩЖ, а использование дополнительных биомаркеров может помочь разработать новые и более точные прогностические критерии. К сожалению данный метод является достаточно дорогим, что затрудняет его повсеместное использование [11].

В последние годы в рамках УЗИ предложены и используются методы компрессионной соноэластографии (RTE – real-time elastography) и эластографии сдвиговой волны (ARFI – acoustic radiation force imaging) [32, 133, 136, 137]. Эти методики позволяют проводить качественную и количественную оценку упругости ткани ЩЖ и узловых образований. При данном методе исследования оценивается шкала жесткости, которая создает более детальную и полную картину о патологическом процессе. Однако, противоречивые литературные данные об информативности этого метода в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ требуют её дальнейшего изучения. Вместе с тем, предварительные исследования указывают, что сочетание УЗИ в В-режиме и эластографии может значительно сократить количество необоснованных диагностических пункций [32, 133, 136, 137].

Определенное место в диагностике узловых образований ЩЖ и оценке риска их злокачественности принадлежит сцинтиграфия с применением ^{99m}Tc -технетрила или радиоактивными изотопами йода ^{123}I , ^{131}I [107]. На основе поглощения (thyroid uptake) радиофармпрепарата узловые образования могут быть классифицированы как гиперфункционирующие (горячие), гипофункционирующие (холодные) и неопределенные. Для изучения фармакокинетики йода в щитовидной железе

показано исследование с радиоактивным йодом. Данное исследование является методом выбора в оценке функционального состояния щитовидной железы, дифференциальной диагностики причин возникновения тиреотоксикоза а также и при необходимости визуализировать ткань щитовидной железы. Этот метод не является специфическим для определения природы узлового образования [25]. Сцинтиграфия щитовидной железы в международных рекомендациях показана в основном для дифференциальной диагностики между диффузно-токсическим зобом и функциональной автономией узловых образований, обнаружения «холодных» узлов (при невозможности определить их на УЗИ), подлежащих ПТАБ, определении эктопированной ткани щитовидной железы, выявления количества оставшейся ткани в послеоперационном ложе, для определения возможности проведения больным радиоiodтерапии [2, 70, 78, 87].

Гиперфункционирующие (горячие) узловые образования ЩЖ или «автономно функционирующие», редко бывают злокачественными [126]. В соответствии с рекомендациями Американской тиреоидологической ассоциации, при верификации функциональной автономии показаний для проведения ПТАБ нет, рекомендовано хирургическое лечение независимо от морфологической структуры узла [87]. Рак при «горячих» узловых образований встречается только у 2,7% пациентов [16]. Из 77 случаев рака гиперфункционирующих узлов в 57% был выявлен папиллярный рак, в 36% – фолликулярный рак и в 7% – Гюртле-клеточный рак ЩЖ [110, 113]. Частота рака ЩЖ в “холодных” узлах гораздо выше и может достигать 25% [48, 100, 135]. Тем не менее в исследовании включающем 5637 оперированных пациентов с «холодными» узлами частота злокачественных новообразований составила только 4,6% [59].

Еще одним неинвазивным методом диагностики при сомнительных результатах цитологического исследования, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -2-дезоксид-D-глюкозой (^{18}F -ФДГ). Фармакодинамика ^{18}F -ФДГ схожа с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом, обусловлена повышенным ее накоплением в тканях с гипергликолизом, что и обуславливает неспецифический туморотропный эффект радиофармпрепарата. В настоящее время известны результаты единичных

проспективных исследований, доказывающих высокие показатели информативности ПЭТ/КТ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику между фолликулярными неоплазиями [24, 92, 96]. Отмечается, что интерпретация данных ПЭТ/КТ является относительно простым стандартизированным качественным анализом. Понятно, что данный метод исследования является дорогостоящим, требует специального оборудования, что ограничивает его широкое и повсеместное использование [69, 114, 119, 124].

Наиболее распространенным вспомогательным методом исследования, дополняющим УЗИ ЩЖ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Основное применение данного метода при узловом зобе – это невозможность визуализировать всю щитовидную железу при УЗИ, загрудинном расположении ЩЖ или при неясных результатах УЗИ. С помощью данного метода возможно оценить размеры ЩЖ, наличие узловых образований, оценить шейные лимфоузлы, наличие метастазов в соседние органы, оценить степень компрессии опухолью соседних органов. Оценить риск злокачественности узловых образований при данном исследовании достаточно сложно, он более целесообразен на поздних стадиях рака ЩЖ. Таким образом, в настоящее время, данный метод в основном используется при больших размерах узлового зоба для оценки степени компрессии окружающих органов и тканей [12, 29, 30].

Подходя к завершению данного раздела работы, считаем необходимым отметить, что на сегодняшний день в определенной степени все-таки сложился алгоритм предоперационного обследования больных с узловыми образованиями щитовидной железы с теми или иными изменениями используемый в большинстве клиник эндокринной хирургии. Он включает лабораторное исследование крови на ТТГ и кальцитонин, УЗИ по системе EU-TIRADS, на основании которого решается вопрос о проведении ПТАБ с последующем ТЦ. После проведения ПТАБ, цитологический результат оценивается по классификации TBSRTC, на основании которого определяется дальнейшая тактика лечения пациента. Преимущества данного алгоритма в том, что он не требует больших экономических затрат, не требует специализированной подготовки врача, достаточно прост для

интерпретации. Основной недостаток данного метода – это все-таки проведение большого количества «необоснованных» ПТАБ.

Этот диагностический алгоритм, как было отмечено выше, включает УЗИ с оценкой результатов по системе EU-TIRADS с последующим проведением ПТАБ и оценкой результатов по системе TBSRTC (Рисунок 1).

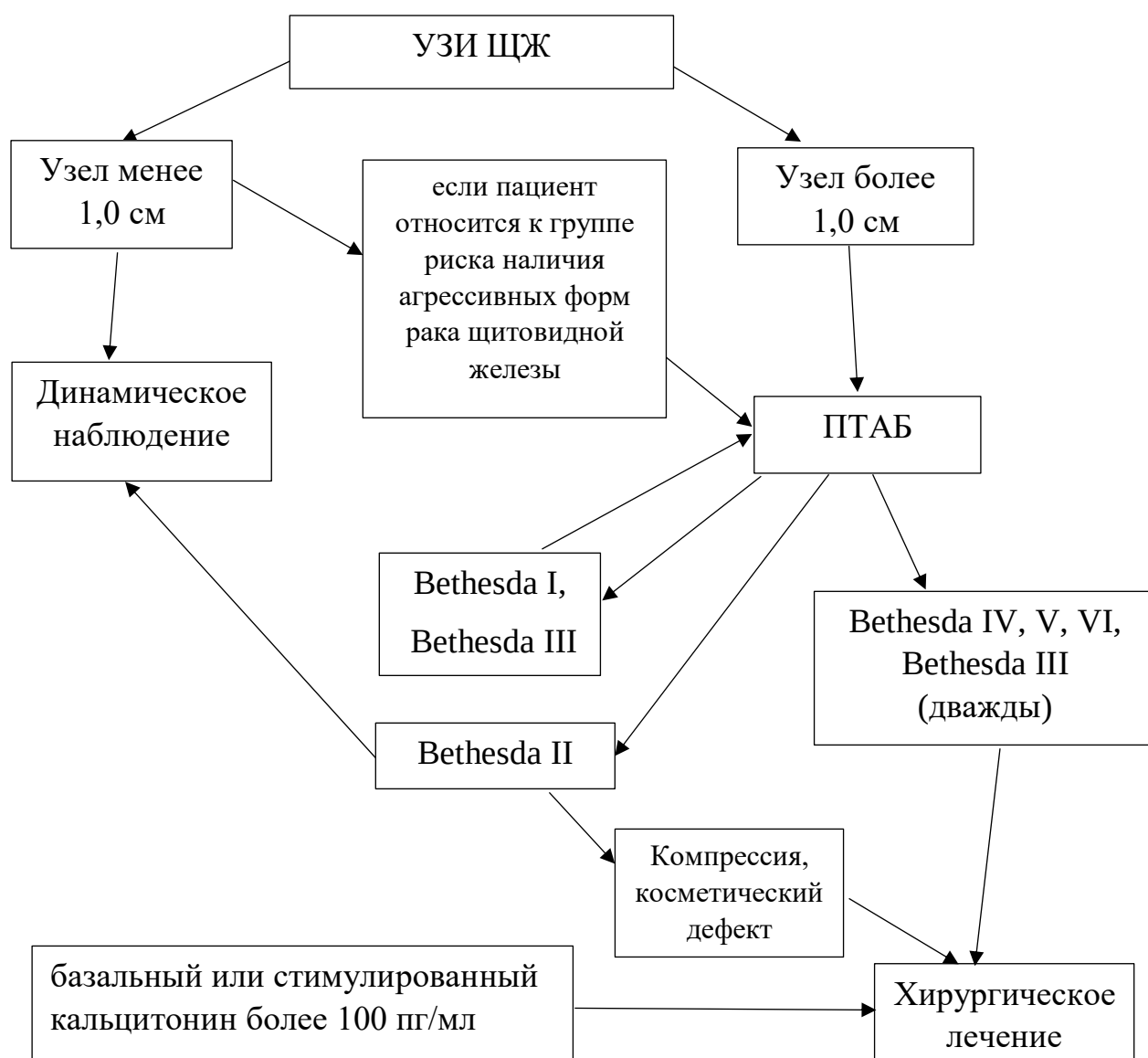


Рисунок 1 – Алгоритм предоперационного обследования больных с узловыми образованиями в ЩЖ

Здесь необходимо отметить, что уже несколько лет в ряде клиник РФ применяется комплексный алгоритм для дифференциальной диагностики рака ЩЖ (Тиропoint). Суть данного метода в оценке максимального числа параметров у

пациентов с узловым зобом, на основании которых определяется риск выявления рака ЩЖ. Алгоритм дооперационного обследования включает в себя УЗИ ЩЖ по системам EU-TIRADS и ACR-TIRADS, на основании которых решается вопрос о проведении ПТАБ методами ТЦ и ЖЦ, цитологический результат оценивается по классификации TBSRTC. Возможно проведение генетического анализа точечных мутаций ДНК и профиля экспрессии микро-РНК с анализом наиболее часто встречающихся при раке щитовидной железы точечных мутаций ДНК - BRAF, TERT, NRAS, HRAS, KRAS, PAX8/PPRG. Изучение профиля экспрессии микро-РНК позволяет дополнить данные о риске рака в узлах щитовидной железы. В дополнение ко всему изучают уровень кальцитонина крови. Оцениваются пять компонентов диагностики - УЗИ, ТЦ, ЖЦ, анализ точечных мутаций ДНК, анализ профиля экспрессии микро-РНК, в результате чего формулируется заключение специализированного врачебного консилиума с оценкой риска выявления рака щитовидной железы [134]. Преимущество данного алгоритма перед традиционным обследованием, - это более точная оценка риска злокачественности узловых образований ЩЖ. Основным и, к сожалению, самым существенным недостатком является дороговизна и невозможность его использования в рамках программы ОМС.

Как говорилось ранее, хирургическое лечение остается основным методом лечения узловых образований ЩЖ. В отношении доброкачественных узлов ЩЖ необходимость обязательного хирургического лечения является спорным (например цитологическая категория Bethesda IV – риск злокачественности 15-30%) [77, 79, 90, 108]. К сожалению, хирургическое вмешательство имеет существенный недостаток – это возможность развития послеоперационных осложнений у соматически здорового человека [8, 31, 123].

После операций на ЩЖ существуют специфические осложнения: парез возвратного гортанного нерва и гипокальциемия. Для снижения риска возможных осложнений предложены соответствующие профилактические мероприятия, в частности интраоперационный нейромониторинг [26, 28, 35, 118, 125, 141].

Подводя итог данного раздела работы необходимо отметить, что, помимо необходимости оптимизации алгоритма обследования пациентов с узловыми образованиями ЩЖ на основе комплексной оценки результатов ультразвукового исследования (ACR-TIRADS) и данных цитологического исследования ПТАБ (TBSRTC) с результатами гистологических заключений, еще один вопрос остается открытым. Он, конечно же, касается тактики лечения пациентов с повторяющимся неинформативным результатом ПТАБ. Возможно, что у таких пациентов приоритет оценки результатов УЗИ (ACR-TIRADS) позволит, не прибегая к использованию других дорогостоящих методов обследования, с высокой долей вероятности выделить группу больных с высоким риском злокачественности и, соответственно, подлежащих хирургическому лечению. В любом случае, определить это также можно только в сравнении результатов диагностики на дооперационном этапе с данными гистологического исследования.

Необходимо отметить, что именно система ACR-TIRADS является более достоверной для определения риска злокачественности на дооперационном этапе. Это объясняется тем, что для выявления более высокой категории ACR-TIRADS необходимо сочетание нескольких злокачественным признаков, в отличие от систем EU-TIRADS и K-TIRADS.

Все это, в конечном итоге, и определило цели и задачи нашей работы.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Группы больных и этапы исследования

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы исследование было выполнено в три этапа.

Когортное исследование: отбор больных, нуждающихся в хирургическом лечении узлового зоба. Формирование групп пациентов.

Второй этап: сопоставление результатов цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

Третий этап: анализ данных, выявление статистических закономерностей.

Общая характеристика больных включенных в первый этап исследования.

В клинико-диагностическом отделении центра эндокринной хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева за период с 2017 по 2019 год было выполнено 21114 ПТАБ под контролем УЗИ, в том числе – 845 повторных ПТАБ.

В соответствии с целями и задачами диссертационного исследования, критериями включения пациентов в исследование были:

1. Пациенты, которым была выполнена операция по поводу узловых форм зоба.

Показаниями для хирургического лечения у больных явились:

- функциональная автономия ЩЖ с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом;
 - явления компрессии органов шеи;
 - выраженный косметический дефект;
 - диагностические категории по классификации Bethesda IV, V и VI.
2. Наличие результата цитологического исследования по системе TBSRTC.
 3. УЗИ ЩЖ с оценкой узловых образований по системе ACR-TIRADS.

Критериям исключения из данного исследования было:

1. Отсутствие возможности выполнить пациенту весь комплекс дооперационных диагностических мероприятий.
2. Отсутствие показаний для хирургического лечения узловых форм зоба.

Критериям включения в наше исследование соответствовали 2554. Большинство пациентов составили женщины – 2349 человек (92%), количество мужчины составило 205 человек (8%), а их соотношение составило 11,5:1. Возраст пациентов варьировал в пределах от 19 до 89 лет, средний возраст составил $54,0 \pm 22,4$ года.

На основании результатов гистологического исследования все больные были разделены на две группы.

Первую группу составили 1932 пациента, у которых по результатам гистологического исследования были выявлены доброкачественные узлы щитовидной железы.

Вторую группу составили 622 пациента, у которых по результатам гистологического исследования был выявлен рак щитовидной железы.

Характеристика пациентов I группы

Группу I составили 1932 пациента (75,6%) от общего количества больных, включенных в исследование.

Касаясь общей характеристики I группы, необходимо отметить, что в нее вошли: женщины – 1758 (90,9 %) пациентов; соответственно, мужчины составили 9,1% (174 пациента). Соотношение женщин и мужчин в исследованной группе составило 11:1. Возраст больных варьировал от 19 до 89 лет, средний возраст составил $52,5 \pm 19,7$ лет.

Всем пациентам была выполнена операция в объеме: тиреоидэктомия – у 64,9% (n=1255), гемитиреоидэктомия – у 35,1% (n=677). В данной группе пациентов цитологическое заключение было представлено I, II, IV, V, VI категории по системе TBSRTC, по системе стратификации рисков рака ЩЖ выявлены категории ACR-TIRADS 2, 3 и 4.

Изучение вариантов соотношений цитологической категории Bethesda и категории ACR-TIRADS в данной группе пациентов позволило выделить 11 их сочетаний:

- Группа B1T2: Bethesda I и ACR-TIRADS 2 – 21 (1,1%) пациент.
- Группа B1T3: Bethesda I и ACR-TIRADS 3 – 7 (0,4%) пациентов.
- Группа B1T4: Bethesda I и ACR-TIRADS 4 – 15 (0,8%) пациентов.
- Группа B2T2: Bethesda II и ACR-TIRADS 2 – 781 (40,4%) пациентов.
- Группа B2T3: Bethesda II и ACR-TIRADS 3 – 306 (15,8%) пациентов.
- Группа B2T4: Bethesda II и ACR-TIRADS 4 – 14 (0,7%) пациентов.
- Группа B4T3: Bethesda IV и ACR-TIRADS 3 – 519 (26,9%) пациентов.
- Группа B4T4: Bethesda IV и ACR-TIRADS 4 – 194 (10,1%) пациентов.
- Группа B5T3: Bethesda V и ACR-TIRADS 3 – 46 (2,4%) пациентов.
- Группа B5T4: Bethesda V и ACR-TIRADS 4 – 26 (1,3%) пациентов.
- Группа B6T4: Bethesda VI и ACR-TIRADS 4 – 3 (0,1%) пациента.

Необходимо отметить, что в группах B1T2, B1T3, B2T2, B2T3 и B2T4 показанием для хирургического лечения явились: явления компрессии органов шеи, либо выраженный косметический дефект, либо функциональная автономия ЩЖ.

Характеристика пациентов II группы

Группу II составили 622 пациента.

Общая характеристика пациентов II группы: женщины составили 543 (87,3 %) больных, мужчины – 79 (12,7 %) больных. Соотношение женщин и мужчин в исследованной группе – 7:1. Возраст больных варьировал от 21 до 84 лет, средний возраст составил $64,0 \pm 9,2$ лет.

Тиреоидэктомия выполнена 519 (83,4%) больным, гемитиреоидэктомия – 103 (16,6%) больным. У данной группы пациентов выявлены I, II, IV, V, VI категории по системе TBSRTC, по системе стратификации рисков рака ЩЖ выявлены категории ACR-TIRADS 4 и 5.

Изучение вариантов соотношений цитологической категории Bethesda и категории ACR-TIRADS в данной группе пациентов позволило выделить 10 их сочетаний:

- Группа B1T4: Bethesda I и ACR-TIRADS 4 – 3 (0,5%) пациента.
- Группа B1T5: Bethesda I и ACR-TIRADS 5 – 11 (1,8%) пациентов.
- Группа B2T4: Bethesda II и ACR-TIRADS 4 – 9 (1,4%) пациентов.
- Группа B2T5: Bethesda II и ACR-TIRADS 5 – 27 (4,3%) пациентов.
- Группа B4T4: Bethesda IV и ACR-TIRADS 4 – 58 (9,3%) пациентов.
- Группа B4T5: Bethesda IV и ACR-TIRADS 5 – 149 (24,0%) пациентов.
- Группа B5T4: Bethesda V и ACR-TIRADS 4 – 87 (14,0%) пациентов.
- Группа B5T5: Bethesda V и ACR-TIRADS 5 – 168 (27,0%) пациентов.
- Группа B6T4: Bethesda VI и ACR-TIRADS 4 – 35 (5,6%) пациентов.
- Группа B6T5: Bethesda VI и ACR-TIRADS 5 – 75 (12,1%) пациентов.

Необходимо отметить, что в группах B1T4, B1T5, B2T4 и B2T5 показанием для хирургического лечения явились: явления компрессии органов шеи, либо выраженный косметический дефект, либо функциональная автономия ЩЖ.

2.2. Методика комплексного клинико-лабораторного исследования

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза и объективных данных.

Пальпацию щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов выполняли с целью оценки консистенции, подвижности, болезненности, наличия узлов, их размеров, локализации и соотношения их с окружающими органами и тканями. Увеличение щитовидной железы классифицировали по рекомендациям ВОЗ (2001 г.) (Таблица 3).

Таблица 3 – Классификация зоба

Степень	Характеристика
0 степень	Зоба нет
1 степень	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи
2 степень	Зоб пальпируется и виден на глаз

Пальпация ЩЖ проводилась поэтапно: вначале поверхностная пальпация, затем глубокая. В положении пациента стоя врач располагается спереди от больного, пальпирует ЩЖ большими пальцами обеих рук сначала в покое, затем просит сделать глотательное движение, в результате чего ЩЖ скользит под пальцами врача, что позволяет оценить ее плотность и определить наличие новообразований.

Для всех пациентов был проведен стандартный комплекс лабораторно-инструментального обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки.

Для всех пациентов было проведено исследование гормонального статуса ЩЖ. Проводился тест первого уровня – определение уровня ТТГ в крови чувствительным методом. В норме при эутиреоидном состоянии уровень ТТГ составляет от 0,4 до 4,0 мМЕ/л. Для дифференциальной диагностики медулярного рака больным производилось исследование крови на уровень кальцитонина. В норме уровень кальцитонина в крови составляет для мужчин – менее 11,4 пг/мл, для женщин – менее 8 пг/мл.

2.2.1. Методика ультразвукового исследования

Всем исследуемым больным выполнялось УЗИ щитовидной железы на аппаратах Toshiba Aplio 500 или Toshiba Aplio MX (SSA-780A), линейным датчиком 10 Мгц. Во время исследования пациент находится в положении лежа с подложенным под лопатки валиком (Рисунок 2). Таким образом, шейный отдел позвоночника максимально разогнут, что позволяет более четко визуализировать переднюю поверхность шеи. Исследование начинали с визуализации щитовидной

железы в поперечном и продольном сечении. Оценивались такие факторы, как расположение, структура, размеры, объем, контуры, эхогенность, васкуляризация щитовидной железы и регионарные лимфатические лимфоузлы. Объем ЩЖ рассчитывался по формуле [43]: $V=V_1+V_2$, где V_1 объем правой доли, V_2 объем левой доли. $V_{1,2} = A \times B \times C \times 0,479$, где A – длина, B – ширина, C – толщина исследуемой доли.

При обнаружении узловых образований оценивались такие факторы, как размер узлового образования, эхоструктура, эхогенность, форма, контур и включения в узловых образованиях.



Рисунок 2 – Положение пациента при проведении УЗИ ЩЖ

2.2.2. Методика стратификации рисков рака щитовидной железы по системе American college of radiology Thyroid image reporting and data system

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы при ультразвуковом исследовании щитовидной железы основные ультразвуковые признаки оценивались по системе стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS. В данной классификации оцениваются такие эхографические признаки узловых образований, как эхоструктура, эхогенность, форма и контур узлового

образования, дополнительные включения, где за каждый выявленный эхографический признак присваивается определенное количество баллов (Таблица 4).

Таблица 4 – Эхографические признаки по системе ACR-TIRADS

<i>Эхоструктура</i>	<i>Эхогенность</i>	<i>Форма</i>	<i>Контур</i>	<i>Включения</i>
Кистозная 0 баллов	Анэхогенная 0 баллов	Шире чем выше 0 баллов	Ровный 0 баллов	Нет 0 баллов
Губчатая 0 баллов	Гипер- или изоэхогенная 1 балл	Выше чем шире 3 балла	Не определяется 0 баллов	Макрокальцинаты 1 балл
Солидно- кистозная 1 балл	Гипоэхогенная 2 балла		Неровный 2 балла	Периферическое обызвествление 2 балла
Солидная 2 балла	Выражено гипоэхогенная 3 балла		Экстратиреоидное распространение 3 балла	Микрокальцинаты 3 балла

По результатам исследования подсчитывали количество набранных баллов для определения категории ACR-TIRADS (Таблица 5).

Таблица 5 – Категории по системе ACR-TIRADS

Категория TIRADS	Кол-во баллов	Риск злокачественности
TIRADS 1	0	Доброкачественное
TIRADS 2	2	Без подозрений на злокачественное
TIRADS 3	3	Вероятно доброкачественные
TIRADS 4	4-6	Подозрительные изменения
TIRADS 5	7	Высокий риск злокачественности

Таким образом из представленных таблиц наглядно видно, что для присвоения ACR-TIRADS 5 необходимо как минимум 3 злокачественных признака, в отличие от систем EU-TIRADS и K-TIRADS.

У нас имеется 2554 фотографии узловых образований ЩЖ пациентов, включенных в исследование. Некоторые иллюстрации различных категорий ACR-TIRADS представлены ниже (Рисунки 3-6).

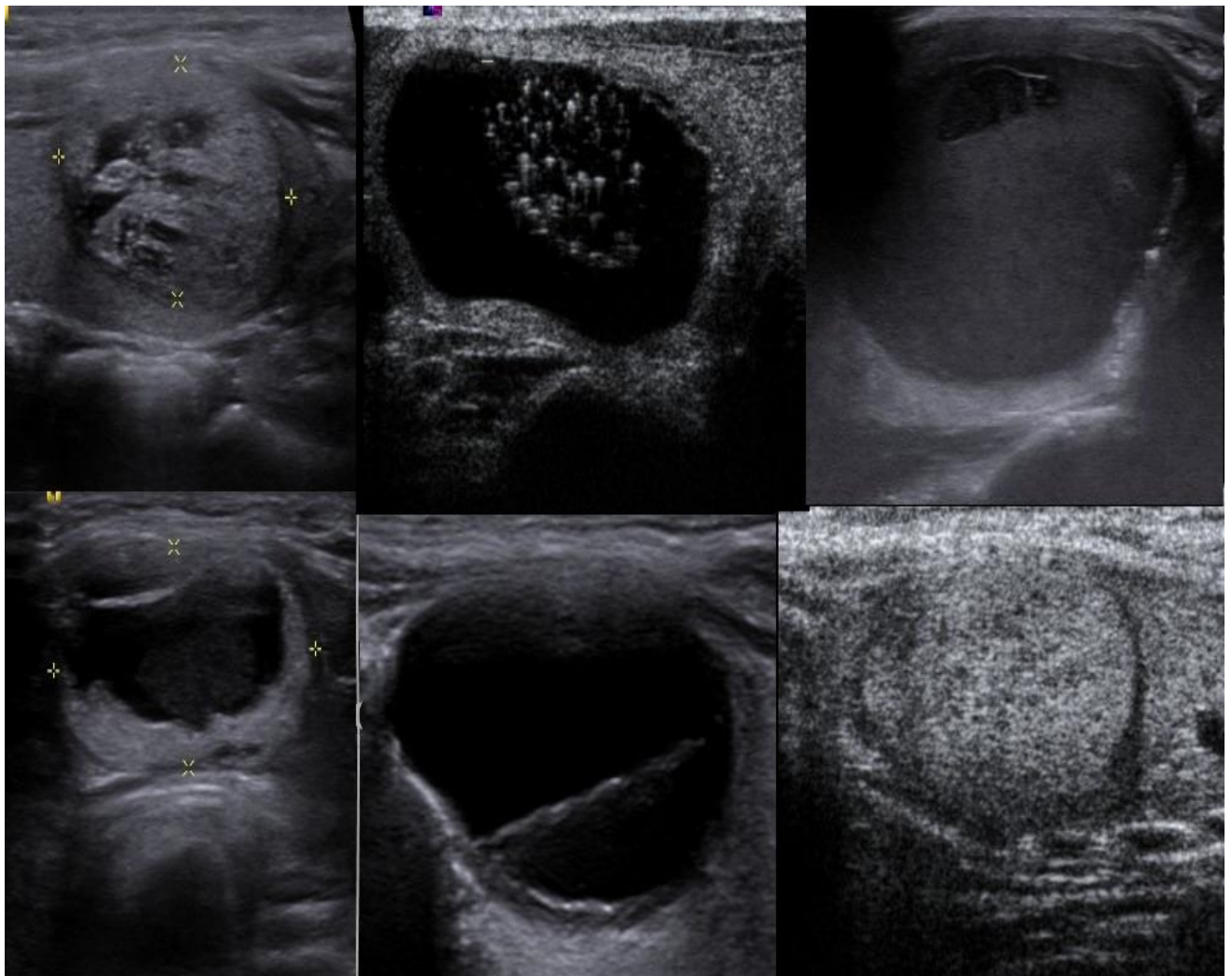


Рисунок 3 – ACR-TIRADS 2 (эхоструктура: кистозная либо солидно-кистозная, эхогенность: гипоэхогенная либо изоэхогенная, контур: ровный), количество баллов 2

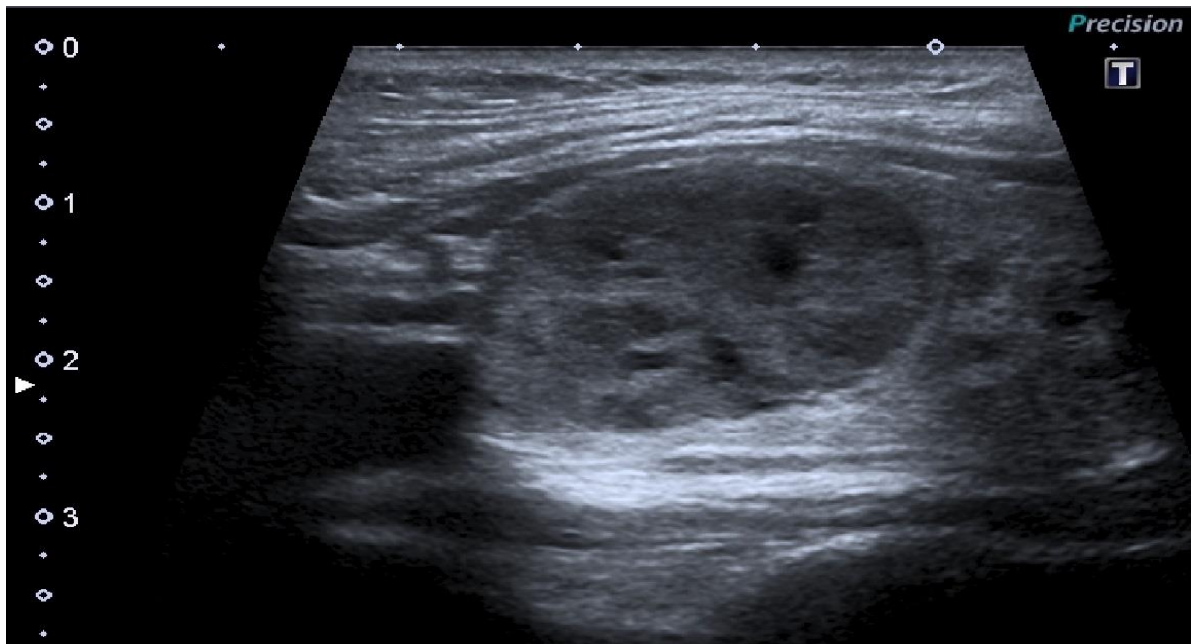


Рисунок 4 – ACR-TIRADS 3 (эхоструктура: солидная, эхогенность: изоэхогенный), количество баллов 3

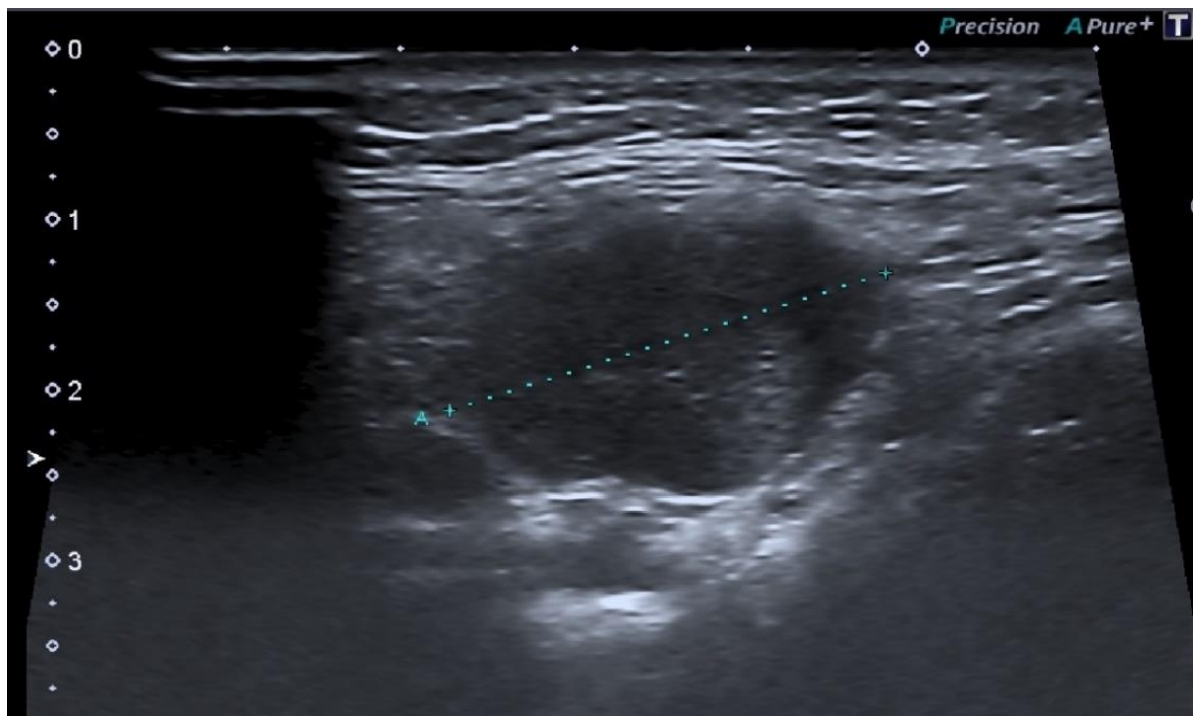


Рисунок 5 – ACR-TIRADS 4 (эхоструктура: солидная, эхогенность: гипоехогенная, контур: неровный), количество баллов 6

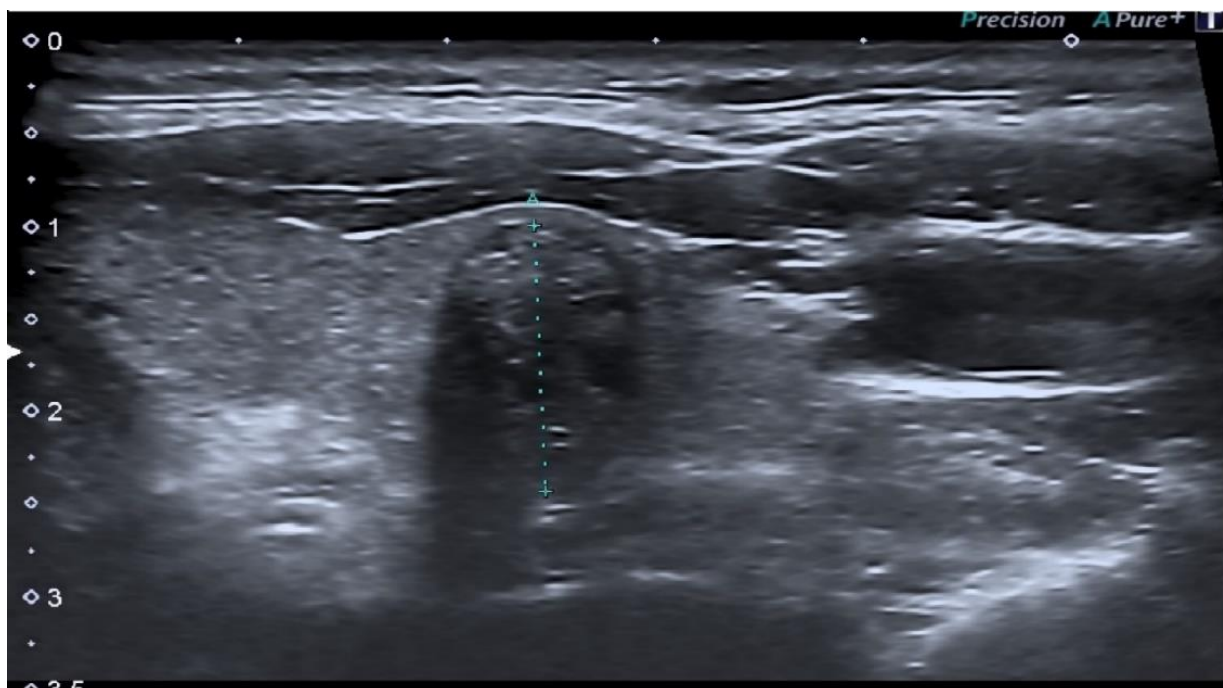


Рисунок 6 – ACR-TIRADS 5 (эхоструктура: солидная, эхогенность: изоэхогенная, форма: выше чем шире, включения микрокальцинатов), количество баллов 9

2.2.3. Методика пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии

ПТАБ проводилась в кабинетах ультразвуковой диагностики, оборудованных для проведения малоинвазивных вмешательств одним специалистом. Процедура выполнялась в положении больного лежа на спине с подложенным под лопатки валиком. Использовали аппараты УЗИ Toshiba Aplio 500 и Toshiba Aplio MX (SSA-780A). Местная анестезия при данной манипуляции не проводилась [17, 40, 49, 52, 63, 130].

После обработки датчика сканера и предполагаемого места пункции растворами антисептиков, под контролем УЗИ с помощью линейного датчика шириной 40 мм и частотой 10 МГц проводилась прицельная пункция узловых образований. Использовали шприцы 5 мл и иглы G 21. Во время манипуляции у врача задействованы обе руки: в правой руке находится линейный датчик, что позволяет постоянно контролировать кончик иглы; а в левой руке – шприц с иглой. Вся манипуляция проводилась строго под контролем УЗИ, что позволяло

проследить ход иглы с момента прокола и до окончания аспирации, прицельно забрать материал из подозрительного места, а также исключает возможность повреждения трахеи, сосудов и пищевода. Забор материала осуществлялся из нескольких участков узла. При солидном строении забор производился из центра и периферии узлового образования. При кистозно-солидном строении забор производился из тканевого компонента. При кистозном строении – из периферической зоны узла.

После проведения ПТАБ готовились стеклопрепараты. Полученный материал наносили на обезжиренное предметное стекло и с помощью шлифованного предметного стекла получали мазок.

Хочу выразить огромную благодарность врачам КДО ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И.Иноземцева ДЗМ» Бардыбахину Д.В., Лабояну С.Г. и Валетовой Н.Ю. за помощь в выполнении данного раздела работы.

2.2.4. Методика цитологического исследования

Высушенные на воздухе мазки отправлялись в цитологическую лабораторию ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», где их фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Цитологическое исследование проводилось врачами клинико-лабораторной диагностики (цитологами).

После того, как стекло было высушено на воздухе в течение 30 минут, полученный материал исследовали с помощью световой микроскопии. Для этого использовали микроскоп Nikon eclipse E 200 на увеличении 40х. При подозрении на рак рассматривали структуру ядра и хроматин при увеличении 100х. Цитологическое заключение осуществляли в рамках международной классификационной системы TBSRTC, которая включает 6 диагностических категорий [56, 66].

В случае получения неинформативного пунктата (Bethesda I), а также атипии неясного генеза (Bethesda III) мы проводили повторную ПТАБ [52]. При выявлении IV, V или VI категории по системе TBSRTC выполнялось хирургическое лечение.

Хочу выразить огромную благодарность врачам-цитологам, а именно Замилацкой И.Ю. за помощь в выполнении данного раздела работы.

2.2.5. Методика оценки стратификации рисков рака щитовидной железы по классификации The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopatology

Результат цитологического исследования оценивался по классификации TBSRTC (Таблица 6).

Таблица 6 – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTS)

Диагностическая категория	Риск злокачественности	Тактика врача
I Неинформативный результат	1-4%	Повторить ПТАБ
II Доброкачественный	0-3%	Динамическое наблюдение
III Атипия неясного генеза	5-15%	Повторить ПТАБ
IV Фолликулярная неоплазия	15-31%	Хирургическое лечение
V Подозрение на рак	60-75%	Хирургическое лечение
VI Рак	97-99%	Хирургическое лечение

Структура классификации TBSRTS нацелена на облегчение взаимопонимания между врачами разных специальностей, максимальное упрощение понимания морфологического заключения пункционного материала.

Зачастую заключение цитологического исследования не соответствует УЗИ по системе TIRADS. Например, результат цитологического исследования – Bethesda II (доброкачественный результат), по УЗИ – ACR-TIRADS 5 (высокий риск

злокачественности), что обуславливает высокую зависимость данных методов от специалистов, проводивших исследования.

Ниже приведены микро-фото препаратов с различными категориями по системе TBSRTC (Рисунки 7-13).

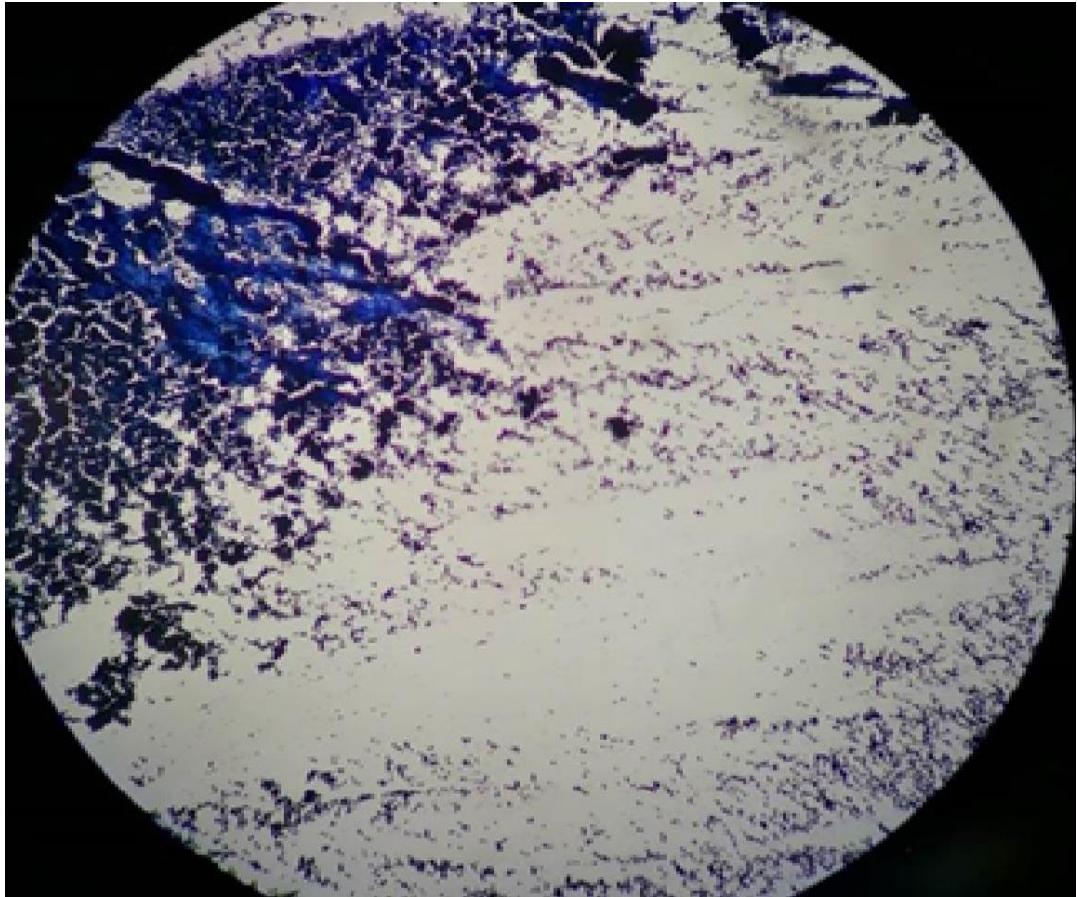


Рисунок 7 – Неинформативный результат. Bethesda I (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 40х)

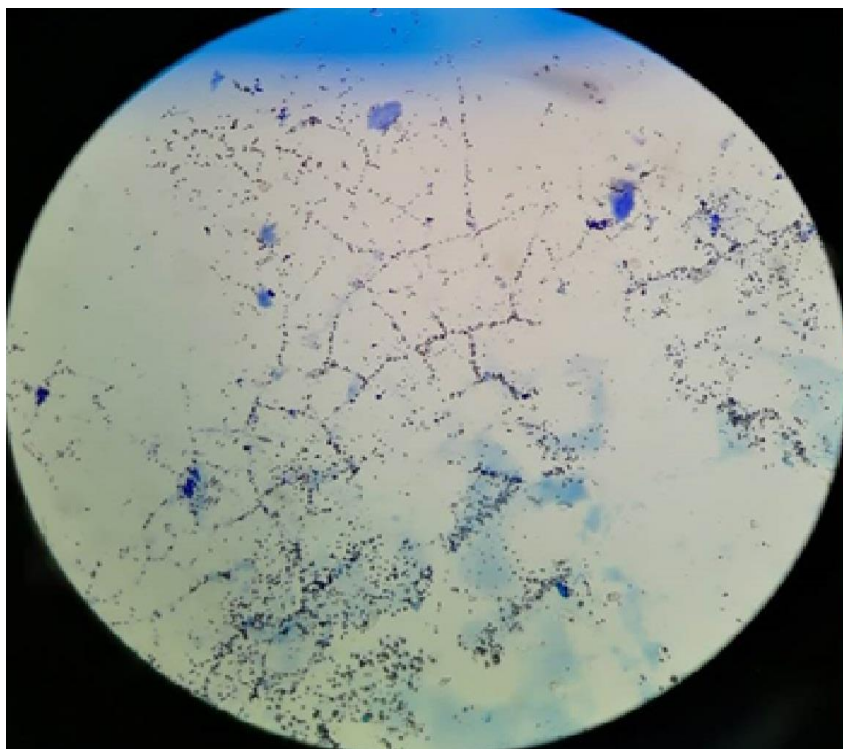


Рисунок 8 – Коллоидный зоб. Bethesda II (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 40х)

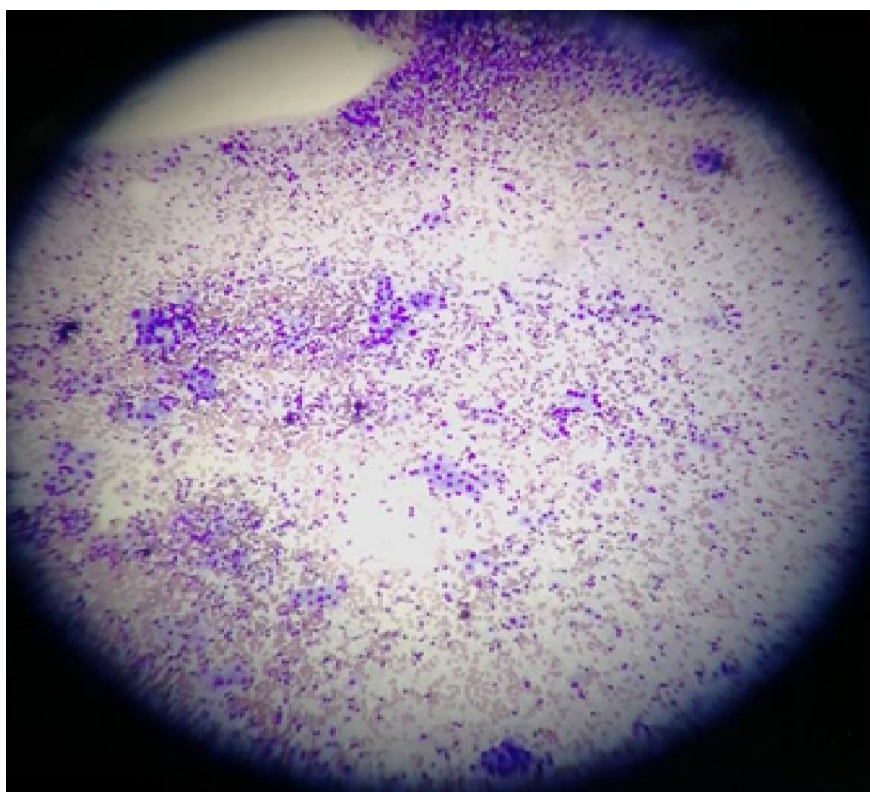


Рисунок 9 – Хронический аутоиммунный тиреоидит. Bethesda II (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 40х)

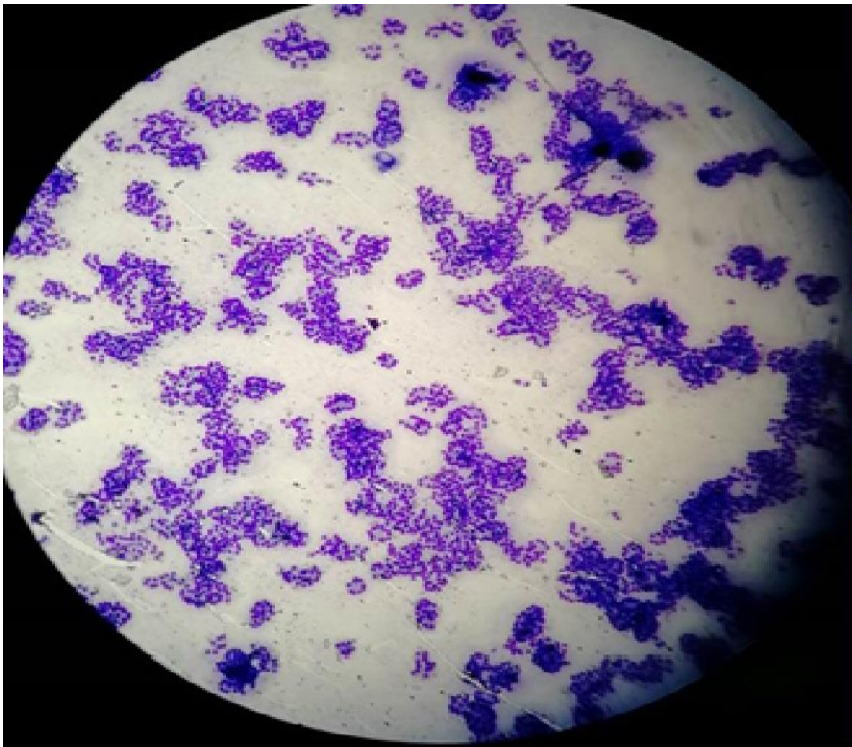


Рисунок 10 – Фолликулярная неоплазия. Bethesda IV (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 100х)

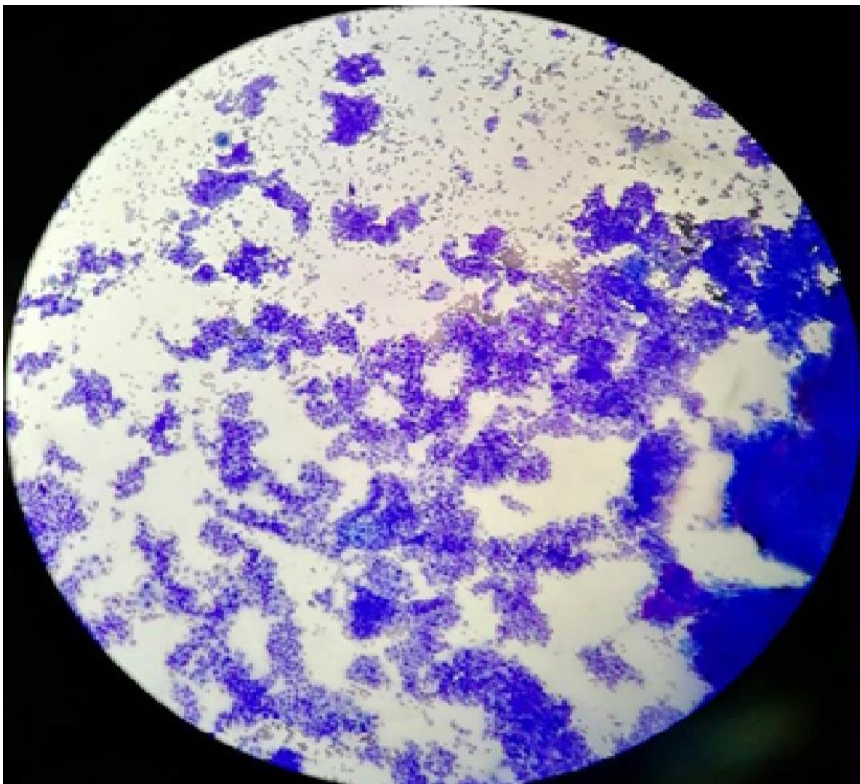


Рисунок 11 – Папиллярный рак. Bethesda V (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 100х)

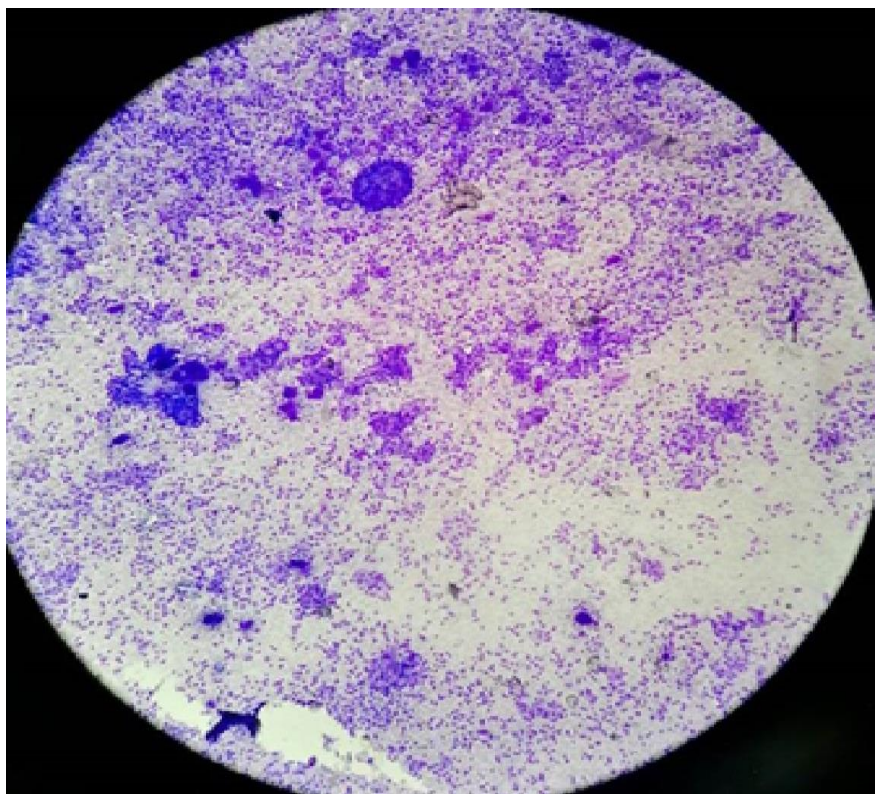


Рисунок 12 – Фолликулярный рак. Bethesda V (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 100х)

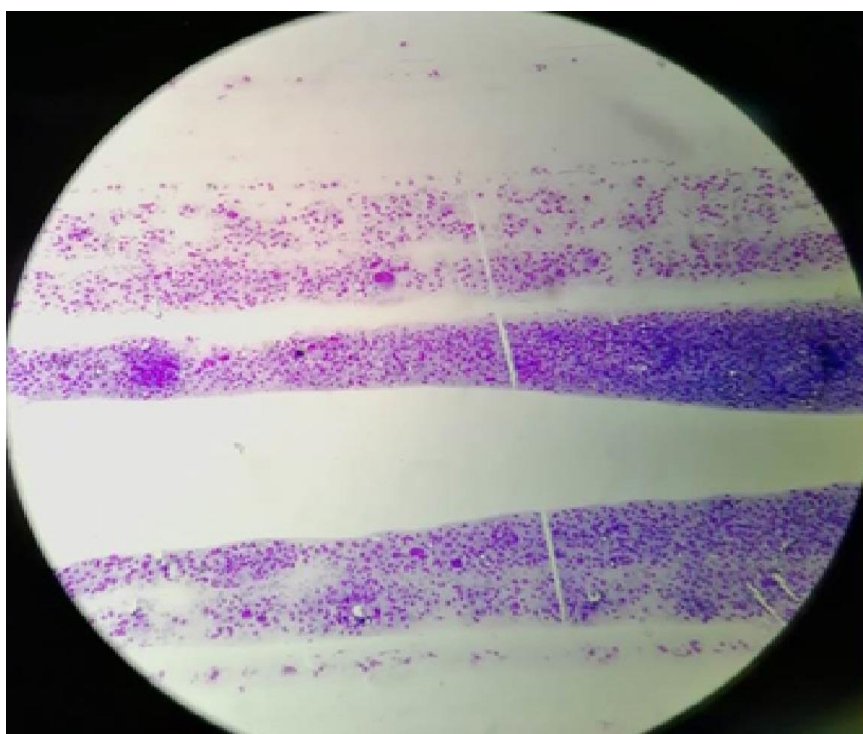


Рисунок 13 – Медуллярный рак. Bethesda V (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 100х)

2.2.6. Методы хирургического лечения и периоперационного ведения больных

В настоящее время наиболее часто при узловом зобе выполняется хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии [23, 26, 27, 33, 35, 47, 91].

На операционном столе больной находился в положении лежа на спине с максимально разогнутым шейным отделом позвоночника. Для запрокидывания головы использовали валик или специальную конструкцию операционного стола. Благодаря такому положению больного достигалась максимальная доступность передних отделов шеи. На шее выполнялся дугообразный разрез на 2-3 см выше яремной вырезки. Длина разреза составляла 5-10 см, в зависимости от размеров удаляемой железы. Послойно рассекали подкожную клетчатку и подкожную мышцу шеи. Далее грудинно-щитовидная и грудинно-подъязычная мышцы пересекались или разводились в латеральном направлении, после чего обнажалась щитовидная железа. После пересечения перешейка, в соответствии с предоперационным исследованием, выполнялся необходимый объем операции. Во время ревизии долей щитовидной железы обязательно визуализировались околощитовидные железы, чтобы сохранить их во время операции. После ревизии операционную рану ушивали послойно: группу претиреоидных мышц сопоставляли по срединной линии, под них устанавливали латексный выпускник. Далее накладывали узловые швы на подкожную мышцу, а на кожу скобы Мишеля, которые снимали на 2-3 сутки после операции. При неосложненном течении послеоперационного периода латексный выпускник удаляли на вторые сутки.

Продолжительность хирургического вмешательства зависела от объема операции. Гемитиреоидэктомия длилась от 20 до 60 минут, среднее время составило $37,4 \pm 2,8$ мин. Тиреоидэктомия – от 40 минут до 2 часов 30 минут, среднее время составило $71,4 \pm 8,6$ мин.

В послеоперационном периоде все оперированные больные были осмотрены оториноларингологом методом непрямой ларингоскопии на предмет подвижности голосовых складок при фонации.

Также на вторые сутки после операции выполнялся биохимический анализ крови, при котором оценивали уровень общего кальция. Анализ проводился на аппаратах «Spectrum» и «Technicon» (Germany). Уровень общего кальция менее 2,00 ммоль/л расценивался как послеоперационная гипокальциемия [60].

В зависимости от полученных результатов послеоперационного обследования больных определялся срок нахождения в стационаре, который составлял от 3 до 12 дней, средний срок составил $6,7 \pm 3,2$ дней.

2.2.7. Методика гистологического исследования операционного материала

Для окончательной верификации диагноза у всех больных послеоперационный материал помещался в емкость с 10%-ным раствором формалина и отправлялся в патологоанатомическую лабораторию для планового гистологического исследования.

Из участков щитовидной железы вырезались кусочки, включающие границу между узловым образованием и здоровой тканью железы. Из них изготавливали микропрепараты. Полученный материал окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и интерпретация полученных результатов осуществлялись по общепризнанным методикам [22].

Гистологические исследования были выполнены врачами в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ».

После получения гистологического заключения определяли окончательный диагноз.

2.3. Методика статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка материалов диссертационной работы выполнена на персональном компьютере с использованием программы Excel (США), для чего была создана и обработана электронная база данных пациентов, вошедших в исследование.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы STATISTICA 13,0. Использовался метод описательной статистики, с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения с 95%-ым доверительным интервалом. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ был проведен с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки тесноты связей использовали шкалу Чеддока. Статистическую значимость коэффициента корреляции оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Корреляционную связь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

С целью оценки частоты исходов злокачественного гистологического заключения при выявлении различных категорий ACR-TIRADS к частоте исходов у которых данная категория ACR-TIRADS не выявлены, рассчитали относительный риск.

Также при этом рассчитали для этих показателей 95%-й доверительный интервал и оценили статистическую значимость (p-значение критерий Хи-квадрат для таблиц сопряженности).

В свою очередь каждый из статистически значимых в реализации рисков был проанализирован посредством определения отношения шансов. Интерпретация значений отношения шансов заключалась в следующем: если отношение шансов превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе со злокачественными гистологическими заключениями; отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с доброкачественным гистологическим заключением. То есть фактор имеет обратную связь с вероятностью гистологического заключения; при отношении шансов, равном единице, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинаковы. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность диагностики злокачественного гистологического заключения.

Таким образом, проведенные процедуры вычисления факторов риска и шансов, позволили определить ACR-TIRADS, влияющих на возникновение злокачественного гистологического заключения с высоким шансом своей реализации.

Таким образом, в соответствии с целью и задачами исследования был исследован определенный комплекс диагностических исследований. А именно: клинико-лабораторное обследование больных, проводимое при заболеваниях ЩЖ (сбор жалоб, анамнеза, объективного осмотра, оценка локального статуса, определение уровня ТТГ), УЗИ щитовидной железы по системе стратификации риска рака ACR-TIRADS и ПТАБ под контролем УЗИ, сцинтиграфия и КТ (по показаниям). Генетические маркеры и алгоритм тиреоидит на дооперационном этапе не определялись, в связи с невозможностью проведения данных методов исследования в рамках программы ОМС.

Таким образом, объем и характер использованных в настоящей работе современных диагностических и лечебных мероприятий был обусловлен целью и задачами данного исследования.

Глава 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с целью и задачами исследования в данной главе приведена сравнительная оценка результатов цитологического исследования, результатов стратификации рисков рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS и результатов гистологического исследования у пациентов I и II групп.

3.1. Результаты предоперационного обследования всех пациентов (I и II группы), включенных в исследование

Как было указано в главе 2, в исследование включено 2554 пациентов оперированных по поводу узловых форм зоба.

Результаты цитологического исследования стратифицировали по системе TBSRTC у пациентов, включенных в исследование представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты ПТАБ оперированных больных

Диагностическая категория по классификации TBSRTC	Количество больных (n=2554)
Bethesda I	57 (2,2%)
Bethesda II	1137 (44,5%)
Bethesda IV	920 (36,0%)
Bethesda V	327 (12,8%)
Bethesda VI	113 (4,5%)

Результаты лечения пациентов с цитологической категорией Bethesda I – неинформативный результат (n=57), с целью удобства изложения, описаны в главе 4 данной диссертационной работы.

У 1137 (44,5%) пациентов после проведения ПТАБ цитологическое заключение соответствовало категории Bethesda II (доброкачественный результат). Показаниями к операции у этой группы больных явились: функциональная автономия ЩЖ у 170 (15,0%) пациентов, либо явления компрессии органов шеи у

512 (45,0%) пациентов, либо выраженный косметический дефект у 455 (40,0%) пациентов (Рисунок 14).

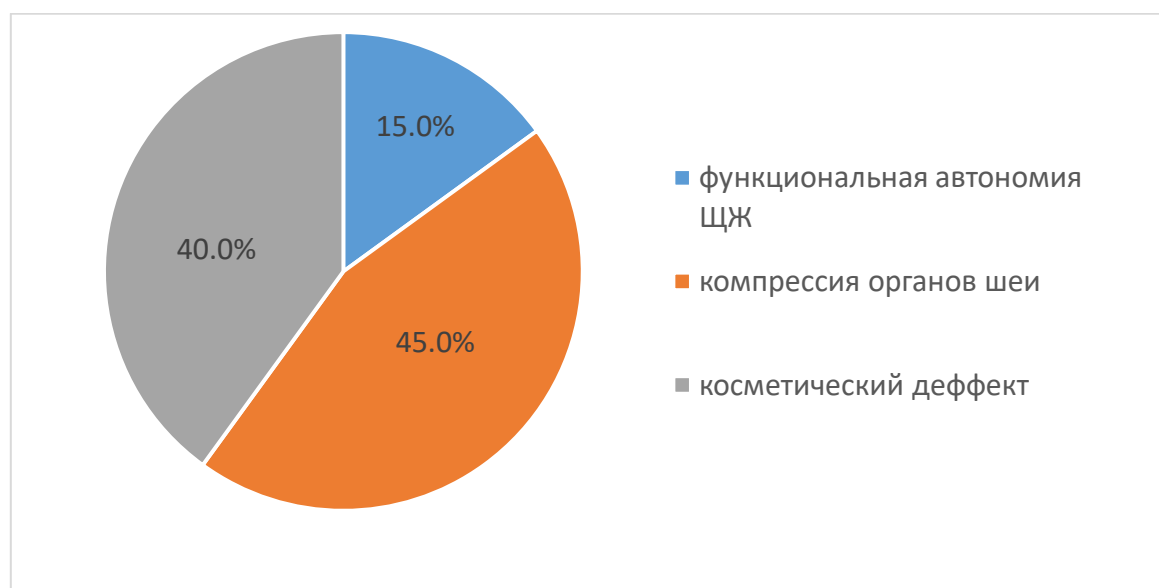


Рисунок 14 – Показания для хирургического лечения у пациентов, включенных в исследование, с цитологической категорией Bethesda II

У 920 (36,0%) пациентов диагностирована цитологическая категория Bethesda IV, Bethesda V – у 327 (12,8%) пациентов, Bethesda VI – у 113 (4,5%) пациентов.

Категории стратификации риска рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS распределились следующим образом. Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Категории ACR-TIRADS у больных I и II групп

Категория ACR-TIRADS	Количество больных (n=2554)
ACR-TIRADS 2	802 (31,4%)
ACR-TIRADS 3	878 (34,4%)
ACR-TIRADS 4	444 (17,4%)
ACR-TIRADS 5	430 (16,8%)

В нашем исследовании у 802 (31,4%) больных диагностирована категория ACR-TIRADS 2, у 878 (34,4%) больных – ACR-TIRADS 3, у 444 (17,4%) больных – ACR-TIRADS 4 и у 430 (16,8%) больных – ACR-TIRADS 5.

3.2. Результаты предоперационного обследования пациентов I группы

Как было указано в главе 2, группу I (пациенты с доброкачественным гистологическим результатом) составили 1932 пациента (75,5%). У данной группы пациентов результаты ПТАБ представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение ПТАБ пациентов I группы в зависимости от результатов

Диагностическая категория по классификации TBSRTC	Количество больных (n=1932)
Bethesda I	43 (2,2%)
Bethesda II	1101 (57,0%)
Bethesda IV	713 (36,9%)
Bethesda V	72 (3,7%)
Bethesda VI	3 (0,2%)

Как видно из таблицы 7, результаты распределились следующим образом: Bethesda I у 43 (2,2%) пациентов, Bethesda II у 1101 (57,0%) пациента, Bethesda IV у 713 (36,9%) пациентов, Bethesda V у 72 (3,7%) пациентов, Bethesda VI у 3 (0,2%) пациентов.

Результаты стратификации рисков рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS пациентов I группы представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов I группы в зависимости от категории ACR-TIRADS

Категория ACR-TIRADS	Количество больных (n=1932)
ACR-TIRADS 2	802 (41,5%)
ACR-TIRADS 3	878 (45,4%)
ACR-TIRADS 4	252 (13,1%)

Необходимо отметить, что в данной группе пациенты с категорией ACR-TIRADS 5 не зарегистрированы. Категория ACR-TIRADS 2 диагностирована у 802 (41,5%) пациентов, ACR-TIRADS 3 – у 878 (45,4%) пациентов, ACR-TIRADS 4 – у 252 (13,1%) пациентов.

Категории стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS при различных цитологических категориях пациентов I группы распределились следующим образом (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов I группы в зависимости от сочетаний категорий ACR-TIRADS и категорий Bethesda

Категории Bethesda	Категории ACR-TIRADS		
	ACR-TIRADS 2	ACR-TIRADS 3	ACR-TIRADS 4
Bethesda I	21 (1,1%)	7 (0,4%)	15 (0,8%)
Bethesda II	781 (40,4%)	306 (15,8%)	14 (0,7%)
Bethesda IV	0 (0,0%)	519 (26,9%)	194 (10,1%)
Bethesda V	0 (0,0%)	46 (2,4%)	26 (1,3%)
Bethesda VI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,1%)

Иными словами, варианты сочетаний цитологических категорий Bethesda и УЗ-категорий по системе ACR-TIRADS у пациентов I группы были представлены следующими сочетаниями:

- Группа B1T2: Bethesda I и ACR-TIRADS 2 – 21 (1,1%) пациент.
- Группа B1T3: Bethesda I и ACR-TIRADS 3 – 7 (0,4%) пациентов.
- Группа B1T4: Bethesda I и ACR-TIRADS 4 – 15 (0,8%) пациентов.
- Группа B2T2: Bethesda II и ACR-TIRADS 2 – 781 (40,4%) пациентов.
- Группа B2T3: Bethesda II и ACR-TIRADS 3 – 306 (15,8%) пациентов.
- Группа B2T4: Bethesda II и ACR-TIRADS 4 – 14 (0,7%) пациентов.
- Группа B4T3: Bethesda IV и ACR-TIRADS 3 – 519 (26,9%) пациентов.
- Группа B4T4: Bethesda IV и ACR-TIRADS 4 – 194 (10,1%) пациентов.
- Группа B5T3: Bethesda V и ACR-TIRADS 3 – 46 (2,4%) пациентов.
- Группа B5T4: Bethesda V и ACR-TIRADS 4 – 26 (1,3%) пациентов.
- Группа B6T4: Bethesda VI и ACR-TIRADS 4 – 3 (0,1%) пациента.

Таким образом по результатам гистологического исследования, доброкачественные узлы ЩЖ чаще всего отмечены в сочетаниях B2T2 у 781 (40,4%) пациентов, B4T3 у 519 (26,9%) пациентов, B2T3 у 306 (15,8%) пациентов и B4T4 у 194 (10,1%) пациентов (Рисунок 15).

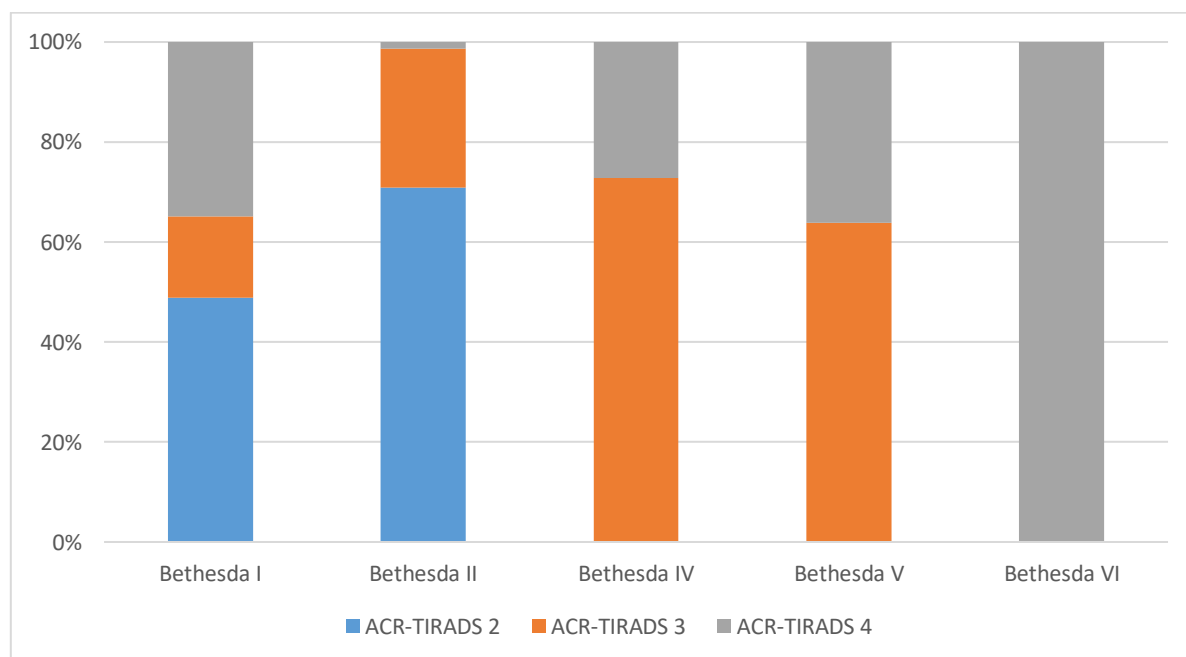


Рисунок 15 – Распределение пациентов I группы в зависимости от соотношения категорий ACR-TIRADS с результатом цитологического исследования

3.3. Результаты предоперационного обследования пациентов II группы

Как было указано в главе 2, группу II (пациенты со злокачественным гистологическим результатом) составили 622 (24,5 %) пациента. У данной группы пациентов результаты ПТАБ представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Распределение ПТАБ пациентов II группы в зависимости от результатов

Диагностическая категория по классификации Bethesda	Количество больных (n=622)
Bethesda I	14 (2,2%)
Bethesda II	36 (5,8%)
Bethesda IV	207 (33,3%)
Bethesda V	255 (41,0%)
Bethesda VI	110 (17,7%)

Как видно из этой таблицы, по результатам ПТАБ пациенты II группы распределились следующим образом: категория Bethesda I у 14 (2,2%) пациентов, категория Bethesda II у 36 (5,8%) пациентов, категория Bethesda IV у 207 (33,3%) пациентов, категория Bethesda V у 255 (41,0%) пациентов, категория Bethesda VI у 110 (17,7%) пациентов.

Результаты стратификации рисков рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS пациентов II группы представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Распределение пациентов II группы в зависимости от категории ACR-TIRADS

Категория ACR-TIRADS	Количество больных (n=622)
ACR-TIRADS 4	192 (30,9%)
ACR-TIRADS 5	430 (69,1%)

Необходимо отметить, что в данной группе пациентов с категориями ACR-TIRADS 2 и ACR-TIRADS 3 не было. Категория ACR-TIRADS 4 диагностирована у 192 (30,9%) пациентов, ACR-TIRADS 5 – у 430 (69,1%) пациентов.

Распределение пациентов II группы в зависимости от соотношений категорий ACR-TIRADS с результатами цитологического исследования представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Распределение пациентов II группы в зависимости от сочетаний категорий ACR-TIRADS и категорий Bethesda

Категории Bethesda	ACR-TIRADS 4	ACR-TIRADS 5
Bethesda I	3 (0,5%)	11 (1,8%)
Bethesda II	9 (1,4%)	27 (4,3%)
Bethesda IV	58 (9,3%)	149 (24,0%)
Bethesda V	87 (14,0%)	168 (27,0%)
Bethesda VI	35 (5,6%)	75 (12,1%)

Иными словами, варианты сочетаний цитологических категорий Bethesda и УЗ-категорий по системе ACR-TIRADS выглядят следующим образом:

- Группа B1T4: Bethesda I и ACR-TIRADS 4 – 3 (0,5%) пациента.
- Группа B1T5: Bethesda I и ACR-TIRADS 5 – 11 (1,8%) пациентов.
- Группа B2T4: Bethesda II и ACR-TIRADS 4 – 9 (1,4%) пациентов.
- Группа B2T5: Bethesda II и ACR-TIRADS 5 – 27 (4,3%) пациентов.
- Группа B4T4: Bethesda IV и ACR-TIRADS 4 – 58 (9,3%) пациентов.
- Группа B4T5: Bethesda IV и ACR-TIRADS 5 – 149 (24,0%) пациентов.
- Группа B5T4: Bethesda V и ACR-TIRADS 4 – 87 (14,0%) пациентов.
- Группа B5T5: Bethesda V и ACR-TIRADS 5 – 168 (27,0%) пациентов.
- Группа B6T4: Bethesda VI и ACR-TIRADS 4 – 35 (5,6%) пациентов.
- Группа B6T5: Bethesda VI и ACR-TIRADS 5 – 75 (12,1%) пациентов.

Таким образом, рак ЩЖ чаще всего встречался у пациентов с сочетаниями B5T5 у 168 (27,0%) пациентов, B4T5 у 149 (24,0%) пациентов, B5T4 у 87 (14,0%) пациентов и B6T5 у 75 (12,1%) пациентов (Рисунок 16).

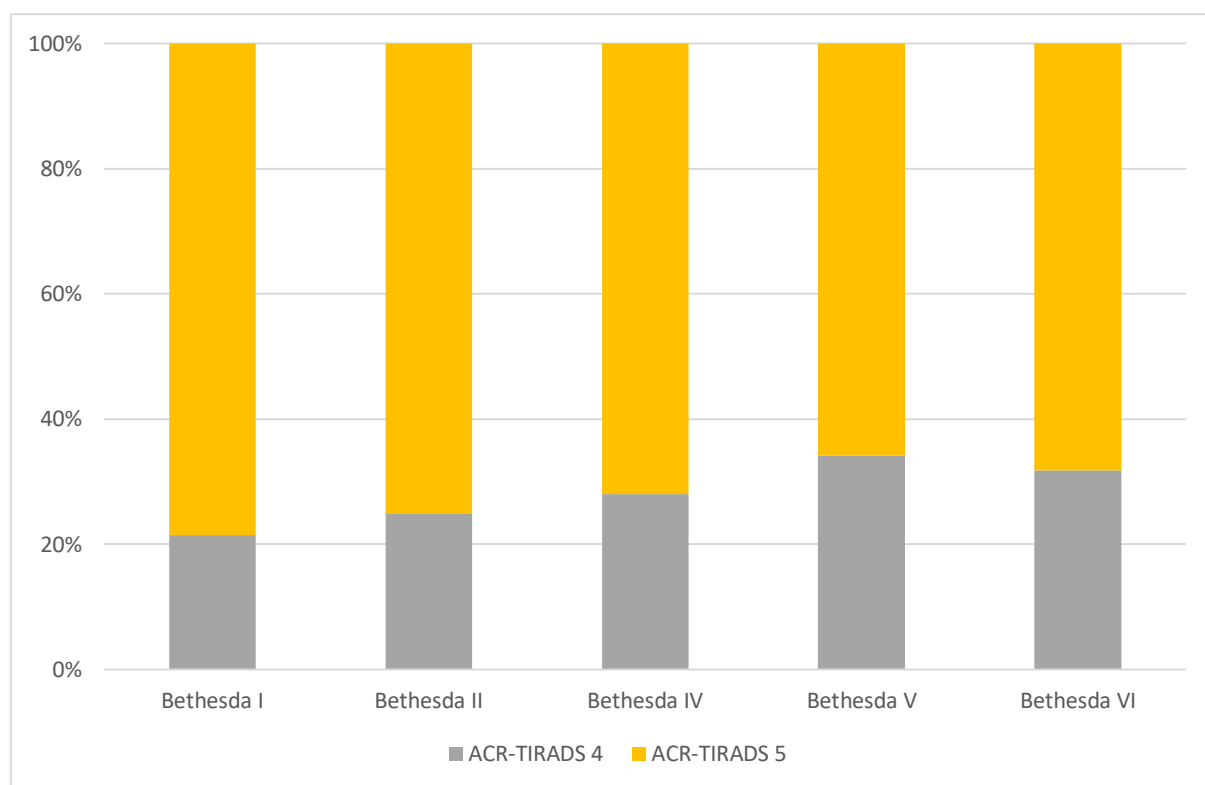


Рисунок 16 – Распределение пациентов II группы в зависимости от соотношения категорий ACR-TIRADS с результатом цитологического исследования

3.4. Результаты послеоперационного гистологического исследования препаратов пациентов I и II групп в сравнении с данными цитологического исследования

В соответствии с целью и задачами настоящей работы, после операции были сопоставлены результаты цитологического и гистологического исследования всех пациентов, включенных в исследование (Таблица 15).

Таблица 15 – Соотношение гистологического и цитологического результатов пациентов I и II групп

Результат цитологического исследования	Кол-во больных	Результат гистологического исследования	Кол-во больных
Bethesda II	1137	Доброкачественный	1101 (96,8%)
		Злокачественный	36 (3,2%)
Bethesda IV	920	Доброкачественный	713 (77,5%)
		Злокачественный	207 (22,5%)
Bethesda V	327	Доброкачественный	72 (22,0%)
		Злокачественный	255 (78,0%)
Bethesda VI	113	Доброкачественный	3 (2,7%)
		Злокачественный	110 (97,3%)

Сопоставление результатов гистологического исследования у пациентов с категорией Bethesda I, с целью более удобного изложения материала, описан в главе 4.

У пациентов с категорией Bethesda II (доброкачественный результат) совпадение цитологического и гистологического диагноза выявлено у 1101 (96,8%) больных. При категории Bethesda IV (фолликулярная неоплазия) у 713 (77,5%) пациентов был подтвержден доброкачественный характер узлов, у 207 (22,5%) – выявлены злокачественные новообразования. При категории Bethesda V (подозрение на рак) диагноз рака был подтвержден у 255 (78,0%) пациентов. И при категории Bethesda VI (рак) цитологический и гистологический диагнозы совпали у 110 (97,3%) пациентов.

Необходимо отметить, что как доброкачественный, так и злокачественный характер узлов при гистологическом исследовании наблюдался у больных всех цитологических категорий (Bethesda II, IV, V, VI).

3.5. Результаты гистологического исследования пациентов I и II групп в зависимости от данных цитологического исследования и категории American college of radiology Thyroid image reporting and data system

В соответствии с целями и задачами данного исследования, проведено сопоставление дооперационного диагноза с окончательным гистологическим диагнозом у пациентов, включенных в исследование.

Еще раз подчеркнем, что результаты исследования у пациентов соответствующие цитологической категории Bethesda I, с целью более удобного изложения материала, подробно описаны в главе 4.

1137 пациентов с цитологической категорией Bethesda II (доброкачественный результат) в зависимости от категории ACR-TIRADS, распределились следующим образом (Рисунок 17).

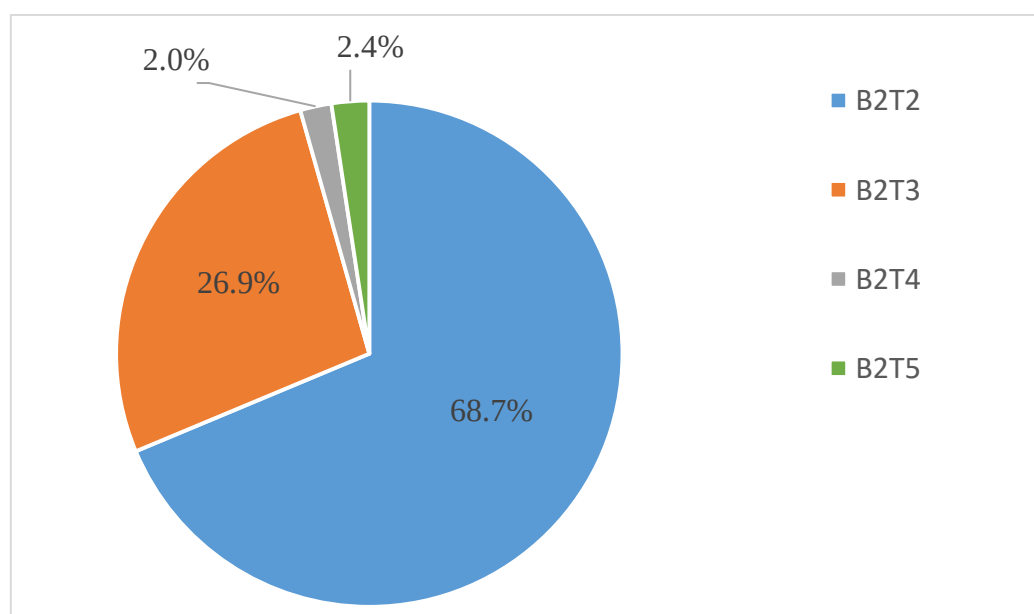


Рисунок 17 – Распределение цитологической категории Bethesda II у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от категории ACR-TIRADS

Как видно из представленной диаграммы, у пациентов с цитологической категорией Bethesda II, чаще всего наблюдалось сочетание B2T2 – у 781 (68,7%)

пациентов. Сочетание B2T3 отмечено у 306 (26,9%) пациентов, сочетание B2T4 – у 23 (2,0%) пациентов и сочетание B2T5 – у 27 (2,4%) пациентов.

Таким образом, при сочетаниях B2T2 и B2T3 по результатам гистологического исследования у всех пациентов (n=1087) выявлены доброкачественные узловые образования. При сочетании B2T5 у всех пациентов (n=27) по результатам гистологического исследования выявлен рак ЩЖ. В сочетаниях B2T4 (n=23) доброкачественные узлы выявлены у 14 (60,1%) пациентов, а у 9 (39,9%) больных диагностирован рак ЩЖ.

При цитологической категории Bethesda IV (фолликулярная неоплазия) у 920 пациентов, наблюдались следующие категории ACR-TIRADS (Рисунок 18).

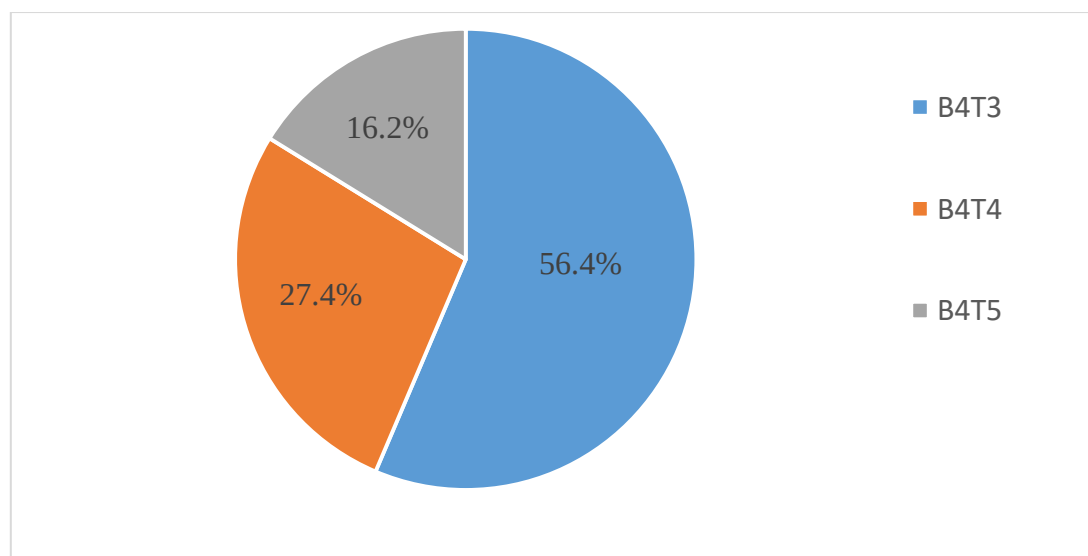


Рисунок 18 – Распределение цитологической категории Bethesda IV у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от категории ACR-TIRADS

Как видно из представленной диаграммы, у пациентов с цитологической категорией Bethesda IV, чаще всего наблюдалось сочетание B4T3 – у 519 (56,4%) пациентов. Сочетание B4T4 встречалось у 252 (27,4%) пациентов и сочетание B4T5 – у 149 (16,2%) пациентов.

Таким образом, при сочетании B4T3 по результатам гистологического исследования у всех пациентов (n=519) выявлены доброкачественные узловые

образования, а при сочетании В4Т5 у всех пациентов (n=149) по результатам гистологического исследования выявлен рак ЩЖ. В сочетании В4Т4 (n=252) доброкачественные узлы выявлены у 194 (77,0%) пациентов и у 58 (23,0%) больных диагностирован рак ЩЖ.

При цитологической категории Bethesda V (подозрение на рак, 327 пациентов) подгруппы распределились следующим образом (Рисунок 19).

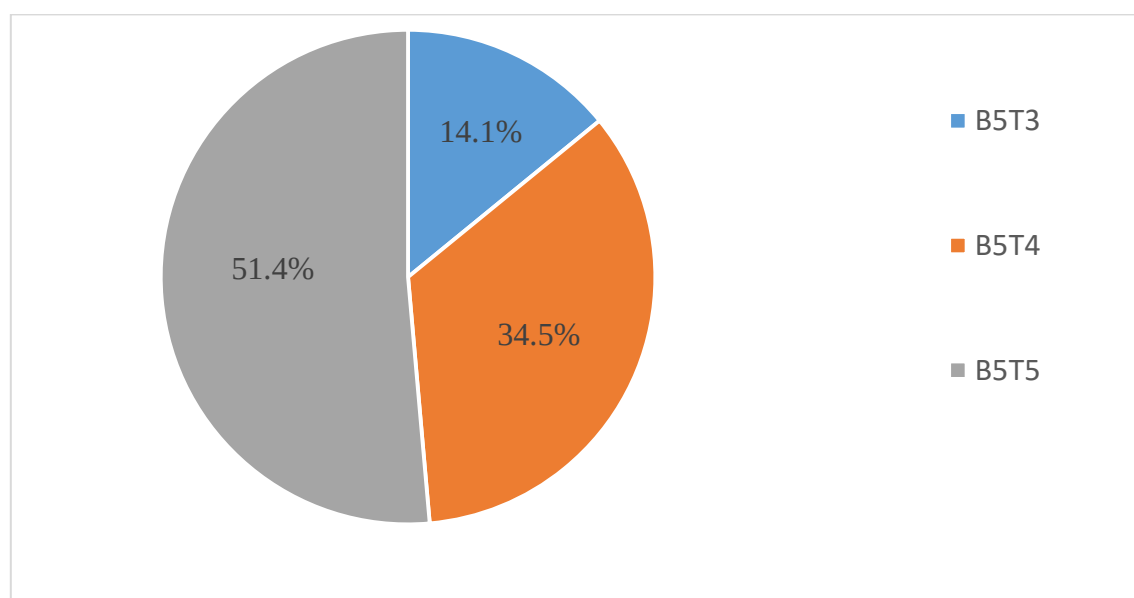


Рисунок 19 – Распределение цитологической категории Bethesda V у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от категории ACR-TIRADS

Как видно из представленной диаграммы, у пациентов с цитологической категорией Bethesda V, чаще всего наблюдалось сочетание В5Т5 – у 168 (51,4%) пациентов. Сочетание В5Т3 встречалось у 46 (14,1%) пациентов и сочетание В5Т4 – у 113 (34,5%) больных.

Таким образом, при сочетании В5Т3 по результатам гистологического исследования у всех пациентов (n=46) выявлены доброкачественные узловые образования. Наоборот, при сочетании В5Т5 у всех пациентов (n=168) по результатам гистологического исследования выявлен рак ЩЖ. В сочетании В5Т4

(n=113) доброкачественные узлы выявлены у 26 (23,0%) пациентов, у 87 (77,0%) диагностирован рак ЩЖ.

У больных с цитологической категорией Bethesda VI (рак, 113 пациентов) имелись следующие категории ACR-TIRADS (Рисунок 20).

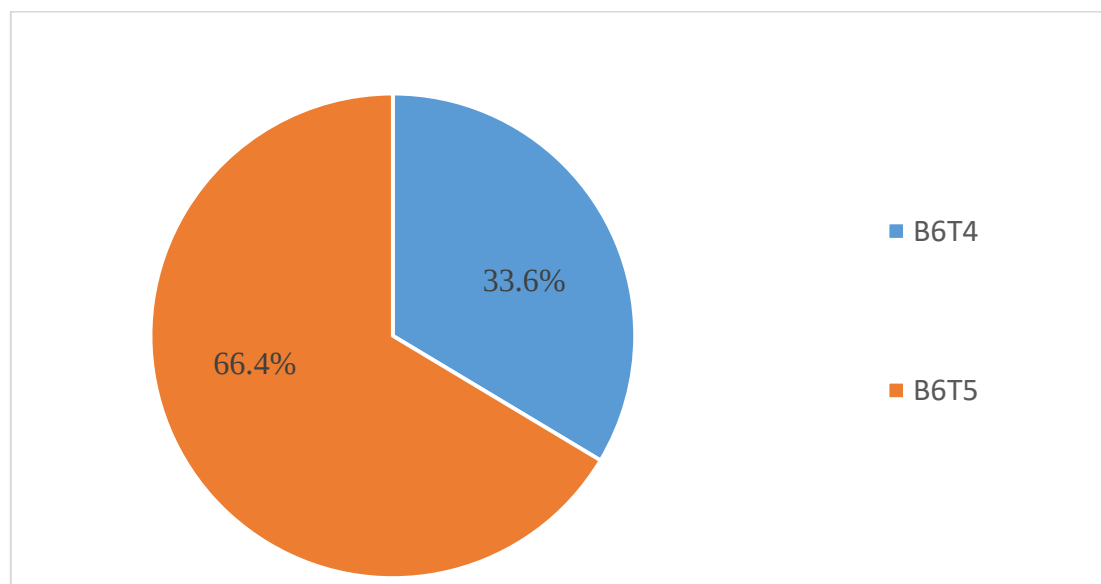


Рисунок 20 – Распределение цитологической категории Bethesda VI у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от категории ACR-TIRADS

Как видно из представленной диаграммы, у пациентов с цитологической категорией Bethesda VI, чаще всего наблюдалось сочетание B6T5 – у 75 (66,4%) пациентов. Сочетание B6T4 встречалось у 38 (33,6%) пациентов.

Таким образом, при сочетании B6T5 по результатам гистологического исследования у всех пациентов (n=75) выявлен рак ЩЖ. В сочетании B6T4 (n=38) доброкачественные узлы выявлены у 3 (7,9%) пациентов, а у 35 (92,1%) диагностирован рак ЩЖ.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что у пациентов I группы преобладали сочетания B4T3, B2T2 и B2T3. Во II группе пациентов – B4T5, B5T5 и B6T5, что свидетельствует о высокой диагностической значимости категории ACR-TIRADS 5 для диагностики злокачественного характера узлового

образования по результатам гистологического исследования и категорий ACR-TIRADS 2 и 3 для диагностики доброкачественного узлового образования по результатам гистологического исследования (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика результатов УЗИ по системе ACR-TIRADS и гистологического исследования у пациентов, включенных в исследование

Категории ACR-TIRADS	Всего n=2554									
	Группа 1 (n=1932)					Группа 2 (n=622)				
	B1	B2	B4	B5	B6	B1	B2	B4	B5	B6
TIRADS 2 (n (%))	21 (48,8)	781 (70,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TIRADS 3 (n (%))	7 (16,2)	306 (27,8)	519 (72,7)	46 (63,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TIRADS 4 (n (%))	15 (35,0)	14 (1,3)	194 (27,3)	26 (36,1)	3 (100)	3 (21,4) *	9 (25,0) *	58 (28,0)	87 (34,1)	35 (31,8) *
TIRADS 5 (n (%))	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (78,6)	27 (75,0)	149 (72,0)	168 (65,9)	75 (68,2)

*Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * — при сравнении данных I и II групп*

3.6. Статистический анализ

Проведен корреляционный анализ между результатами УЗИ по системе ACR-TIRADS, результатами цитологического и гистологического исследований у обследуемых групп пациентов. Существенной считали корреляцию между изучаемыми параметрами, если коэффициент корреляции превышал по своей абсолютной величине значение 0,5, с достоверностью $p < 0,05$ (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа сочетаний зависимости гистологии с Bethesda/ACR-TIRADS

Категории Bethesda и ACR- TIRADS	Группа I (n=1932)	Группа II (n=622)
	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение
Bethesda I	0,6*	0,4
Bethesda II	0,8*	0,2
Bethesda IV	0,6	0,4
Bethesda V	0,2	0,8*
Bethesda VI	0,1	0,9*
ACR-TIRADS 2	1,0**	0
ACR-TIRADS 3	1,0**	0
ACR-TIRADS 4	0,8	0,9**
ACR-TIRADS 5	0	1,0**

*Примечание. Достоверность корреляции * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$*

У пациентов I группы отмечались достоверно сильные прямые корреляционные связи между результатами между гистологическим исследованием и категориями ACR-TIRADS 2 и 3, между гистологическим исследованием и Bethesda II. Умеренные прямые корреляционные связи отмечались между гистологическим исследованием и категорией ACR-TIRADS 4, между гистологическим исследованием и Bethesda I. Умеренная прямая – между гистологическим исследованием и Bethesda IV, но она носила недостоверный характер. И слабая прямая – между гистологическим исследованием и Bethesda V и VI, но они носили недостоверный характер.

У пациентов II группы отмечались достоверно сильные прямые корреляционные связи между результатом гистологического исследования и категориями ACR-TIRADS 4 и 5, между результатом гистологического исследования и Bethesda V и VI.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа сочетаний зависимости гистологии/Bethesda/ACR-TIRADS

Категории ACR- TIRADS	Группа 1 (n=1932) доброкачественный результат					Группа 2 (n=622) злокачественный результат				
	B1	B2	B4	B5	B6	B1	B2	B4	B5	B6
ACR- TIRADS 2	0,4	0,9**	-	-	-	-	-	-	-	-
ACR- TIRADS 3	0,2	0,7*	0,9**	0,6*	-	-	-	-	-	-
ACR- TIRADS 4	0,4	0,4	0,9**	0,4	1,0*	0,4	0,5	0,6*	0,6*	0,6
ACR- TIRADS 5	-	-	-	-	-	0,6*	0,7*	0,9**	0,9**	0,9**

*Примечание. Достоверность корреляции * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$*

У пациентов I группы отмечались достоверно сильные прямые корреляционные связи сочетаний B2T2, B2T3, B4T3, B4T4 и B6T4. Умеренная прямая – у B5T3. И слабые – у B1T2, B1T3, B1T4, B2T4 и B5T4, но они носили недостоверный характер.

У пациентов II группы отмечались достоверно сильные прямые корреляционные связи сочетаний B2T5, B4T5, B5T5 и B6T5. Умеренная прямая –

у В1Т5, В4Т4 и В5Т4; также у В2Т4 и В6Т4, но они носили недостоверный характер. И слабая прямая – у В1Т4 и она носила недостоверный характер.

Результаты проведенного корреляционного анализа продемонстрировали высокую диагностическую значимость результатов цитологического исследования Bethesda II и категорий ACR-TIRADS 2 и 3 для получения доброкачественного новообразования по результатам гистологического исследования, и результатов цитологического исследования Bethesda V и VI и категории ACR-TIRADS 4 и 5 для получения злокачественного характера узлового образования по результатам гистологического исследования.

Проведен статистический анализ отношения риска влияния ACR-TIRADS 4 на выявление рака ЩЖ при гистологическом заключении (Таблицы 19, 20).

Таблица 19 – Оценка относительного риска

Относительный риск	Значение	95%-й доверительный интервал	
		Нижняя	Верхняя
Относительный риск для когорты ACR-TIRADS 4/рак	0,762	0,666	0,871
Относительный риск для когорты ACR-TIRADS 4/доброкач.	1,313	1,148	1,501
Количество допустимых наблюдений	444	-	-

Таблица 20 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия факторов

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	16,216	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса	15,680	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	16,266	<0,001

Результаты исследования показали, что относительный риск для когорты пациентов с категорией ACR-TIRADS 4 и злокачественным гистологическим результатом составил (ОР – 0,762, ДИ – 0,666-0,871, $p < 0,01$). Относительный риск для когорты пациентов с категорией ACR-TIRADS 4 и доброкачественным гистологическим результатом составил (ОР – 1,313, ДИ – 1,148-1,501, $p < 0,01$). Поскольку относительный риск для получения злокачественного гистологического результата равен 0,762, а 95%-й доверительный интервал относительного риска не содержит 1, можно полагать, что наличие категории ACR-TIRADS 4 увеличивает частоту злокачественного гистологического результата в 0,7 раз. Результаты оценки относительного риска продемонстрировали, что наличие категории ACR-TIRADS 4 не является фактором риска получения злокачественного узлового образования при гистологическом заключении.

Таким образом следует вывод, что у пациентов с категорией ACR-TIRADS 4, вероятность получения доброкачественного узлового образования в 1,3 раз выше, чем злокачественного узлового образования по результатам гистологического исследования.

3.7. Клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больная С., 1975 г. р. № И/Б 53223-20-С.

Жалобы: на чувство инородного тела в горле при глотании, опухолевидное образование на передней поверхности шеи.

Из анамнеза: пациентка длительное время наблюдался у эндокринолога по поводу узлового эутиреоидного зоба. За последний год отмечает появление опухолевидного образования на передней поверхности шеи. Семейный анамнез неотягощен. Направлена для определения дальнейшей тактики лечения.

Локальный статус: передняя поверхность шеи изменена за счет контурирующего образования справа от трахеи. При пальпации: в правой доле определяется узловое образование около 5,5 см в диаметре мягко-эластической

консистенции, подвижное, безболезненное. В левой доле узловые образования не пальпируются. Регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

Гормональный статус: ТТГ – 1,15 (0,34-5,6) мкМЕ/мл, кальцитонин – 1,0 (0,0-9,8) пг/мл.

УЗИ щитовидной железы: объем 50 мл, структура неоднородная, эхогенность смешанная. В правой доле узел смешанной эхогенности с нечетким, неровным контуром размерами 55х30 мм (ACR-TIRADS 5). В левой доле узловые образования достоверно не лоцируются. Регионарные лимфатические узлы не визуализируются.

ПТАБ правой доли ЩЖ - Bethesda II.

С учетом проведенного обследования установлен диагноз: правосторонний узловой эутиреоидный зоб 2 степени ВОЗ - 2001г. Показанием для хирургического лечения явился косметический дефект на передней поверхности шеи.

29.09.2020г выполнена гемитиреоидэктомия справа. Длительность операции составила 50 минут. Осложнений в ходе операции не отмечалось.

Результат гистологического исследования № 42991-42999 от 30.09.2020:

Макроскопическое описание: правая доля 6х5х2 см с кистозно-измененным узлом 2 см. Левая доля 3,5х2,5х2 см, ткань коричневая, рыхлая с единичными узлами до 0,8 см коллоидного вида.

Микроскопическое описание: в правой доле инкапсулированный узел папиллярного рака 1,0 см с инвазивными признаками в капсулу узла и отсевами в ткань железы. Вне узла картина коллоидного зоба. Достоверных признаков инвазии в капсулу железы и сосуды не выявлено. Левая доля нормо-макрофолликулярного строения с умеренно выраженным фиброзом стромы.

Заключение: в правой доле ЩЖ инкапсулированный узел папиллярного рака 1,0 см с инвазивными признаками в капсулу узла и отсевами в ткань железы на фоне многоузлового зоба T_{1a}N₀M₀. Достоверных признаков инвазии в капсулу железы и сосуды не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана из стационара на 3-и сутки после операции. Рекомендовано: заместительная гормональная терапия Левотироксином натрия – 50 мкг в сутки.

Обсуждение:

Таким образом, у описываемого пациента по данным предоперационного обследования: результат цитологического исследования – Bethesda II, по УЗИ – ACR-TIRADS 5. Установлен диагноз правосторонний узловой эутиреоидный зоб 2 степени. Показанием для хирургического лечения явился только косметический дефект на передней поверхности шеи. По результатам гистологического исследования выявлен рак ЩЖ. Таким образом, на дооперационном этапе при определении показаний к операции (косметический дефект на передней поверхности шеи) имела место недооценка данных УЗИ (ACR-TIRADS 5), что было подтверждено при гистологическом исследовании удаленной ЩЖ.

Клинический пример 2.

Больная Ф., 1977 г. р. № И/Б 70808-19-С.

Жалобы: на момент осмотра не предъявляет.

Из анамнеза: при амбулаторном обследовании около 12 лет назад выявлено образование правой доли щитовидной железы. При ПТАБ дважды - неинформативный материал. Наблюдается у эндокринолога поликлиники, специфического лечения не получает. Консультирована хирургом-эндокринологом: рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке.

Локальный статус: передняя поверхность шеи не изменена. При пальпации: в правой доле определяется узловое образование около 1 см в диаметре каменистой консистенции, подвижное, безболезненное. В левой доле узловые образования не пальпируются. Регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

Гормональный статус: ТТГ – 1,98 (0,34-5,6) мкМЕ/мл, кальцитонин – 4,8 (0,0-9,8) пг/мл.

УЗИ щитовидной железы: объем 8 мл, структура неоднородная, эхогенность нормальная. В правой доле гипоехогенное узловое образование с нечетким, неровным контуром максимальным размером 8 мм (ACR-TIRADS 5). В левой доле узловые образования достоверно не лоцируются. Регионарные лимфатические узлы не визуализируются.

ПТАБ правой доли ЩЖ - Bethesda I (дважды).

С учетом проведенного обследования установлен диагноз: правосторонний узловой эутиреоидный зоб I степени ВОЗ - 2001г. Показанием для хирургического лечения явилась категория ACR-TIRADS 5.

19.02.2019г выполнена тиреоидэктомия. Длительность операции составила 50 минут. Осложнений в ходе операции не отмечалось.

Результат гистологического исследования № 5956-5962 от 20.02.2019:

Макроскопическое описание: правая доля ЩЖ 4,0x2,5x1,5 см, маркирована нитью на разрезе узел диаметром 0,6 см серо-желтого цвета. В не узла ткань красно-коричневая, зернистая. Левая доля 3,5x1,5x1,0 см на разрезе однородная, красно-коричневая, зернистая.

Микроскопическое описание: в правой доле опухоль, образованная папиллярными структурами, диаметром 0,6 см выстланная атипичным эпителием со светлой цитоплазмой, расщепленными ядрами и феноменом «притертых стекол» прорастающая собственную капсулу и капсулу железы. Убедительных данных за инвазию в сосуды нет. Вне узла ткань железы макро-нормофолликулярного строения, эпителий фолликулов уплощен, в фолликулах гомогенный коллоид, междольковая соединительная ткань склерозирована, с умеренной лимфоцитарной инвазией. В правой доле папиллярные структуры диаметром 0,4 см, выстланные атипичным эпителием со светлой цитоплазмой, расщепленными ядрами и феноменом «притертых стекол», прорастающая собственную капсулу и капсулу железы. Убедительных данных за инвазию в сосуды нет. Вне узла ткань железы макро-нормофолликулярного строения, эпителий фолликулов уплотнен, в фолликулах гомогенный коллоид, междольковая соединительная ткань склерозирована с умеренной лимфоцитарной

инфильтрацией. В левой доле ЩЖ множественные мелкие узлы, фолликулы которых макро-нормофолликулярного строения, эпителий фолликулов уплощен, в фолликулах гомогенный коллоид, междольковая соединительная ткань склерозирована, с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией.

Заключение: папиллярный рак правой доли щитовидной железы с прорастанием в капсулу T_{1a}N₀M₀.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана из стационара на 3-и сутки после операции. Рекомендовано: заместительная гормональная терапия Левотироксином натрия – 100 мкг в сутки. Консультация радиолога о необходимости проведения радиойодтерапии в послеоперационном периоде.

Обсуждение:

Таким образом, у описываемого пациента по данным предоперационного обследования: результат цитологического исследования – Bethesda I (дважды), по УЗИ – ACR-TIRADS 5. Установлен диагноз правосторонний узловый эутиреоидный зоб I степени. Показанием для хирургического лечения явилась категория ACR-TIRADS 5. По результатам гистологического исследования выявлен рак ЩЖ. Таким образом, на дооперационном этапе показанием к операции явились данные УЗИ (ACR-TIRADS 5), что полностью себя оправдало по результату гистологического исследования.

Клинический пример 3.

Больная Б., 1957 г. р. № И/Б 106255-21-С.

Жалобы: дискомфорт в области шеи.

Из анамнеза: пациентка наблюдалась у эндокринолога по месту жительства с 2011 года по поводу сахарного диабета. Около года назад появились вышеописанные жалобы. Постоянно принимает Левотироксин натрия 100 мкг в сутки. Направлена для определения дальнейшей тактики лечения.

Локальный статус: передняя поверхность шеи не изменена. При пальпации: в правой доле определяется узловое образование около 1 см в диаметре мягко-

эластической консистенции, подвижное, безболезненное. В левой доле определяется узловое образование около 1,5 см в диаметре мягко-эластической консистенции, подвижное, безболезненное. Регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

Гормональный статус: ТТГ - 16,474 (0,34-5,6) мМЕ/л, кальцитонин – 2,4 (0,0-9,8) пг/мл.

УЗИ щитовидной железы: объем железы 22,5 мл, структура диффузно-неоднородная, эхогенность понижена. В правой доле лоцируются кистозно-солидные гипоехогенные узловые образования максимальным размером до 11 мм с четкими, ровными контурами (ACR-TIRADS 3). В левой доле лоцируется гипоехогенное узловое образование размерами 14x10 мм (ACR-TIRADS 3). Регионарные лимфатические узлы не визуализируются.

ПТАБ левой доли ЩЖ – Bethesda V.

С учетом проведенного обследования установлен диагноз: двусторонний многоузловой зоб I степени. Гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации. Показанием для хирургического лечения явился результат цитологического исследования (Bethesda V).

14.12.2021г. выполнена тиреоидэктомия. Длительность операции составила 1 час 10 минут. Осложнений в ходе операции не отмечалось.

Результат гистологического исследования № 78284-93+79986-92 от 15.12.2021:

Макроскопическое описание: правая доля щитовидной железы размерами: 4,5x3x1,5 см, серо-коричневая, эластичная. На разрезе: серо-коричневая, пестрого вида, за счет множественных узелков белесоватого цвета, с четкими границами диаметром от 0,5 до 0,8 см. Левая доля щитовидной железы размерами: 5x2,5x1,5 см, серо-коричневая, эластичная. На разрезе: пестрого вида, за счет узлов белесоватого цвета, с четкими границами диаметром от 0,2 до 1 см. Микроскопическое описание: в правой доле диффузный коллоидный зоб с обильной лимфоцитарной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов,

очаговой Гюртле-клеточной трансформацией эпителия. При окраске по Ван Гизону фуксинофилия коллагеновых волокон. В левой доле: в ткани щитовидной железы диффузный коллоидный зоб с обильной лимфоцитарной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов, очаговой Гюртле-клеточной трансформацией эпителия. При окраске по Ван Гизону фуксинофилия коллагеновых волокон. Заключение: морфологическая картина двустороннего лимфоцитарного тиреоидита. Признаков злокачественности не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана из стационара на 3-и сутки после операции. Рекомендовано: заместительная гормональная терапия Левотироксином натрия – 150 мкг в сутки.

Обсуждение:

Таким образом, у пациента по данным предоперационного обследования: результат цитологического исследования – Bethesda V, УЗИ – ACR-TIRADS 3 (вероятно доброкачественные изменения). Установлен диагноз двусторонний многоузловой эутиреоидный зоб I степени, на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Показанием для хирургического лечения явился результат цитологического исследования. По результатам гистологического исследования признаков злокачественности не выявлено.

Таким образом, на дооперационном этапе информативным методом оценки риска рака ЩЖ явилось УЗИ ЩЖ.

Основным фактором из показаний для хирургического лечения является результат цитологического исследования [17, 39, 52, 56, 66, 70, 78, 87].

Необходимо отметить, что все категории Bethesda встречались как при доброкачественных узлах, так и при злокачественных. Категории риска рака ЩЖ ACR-TIRADS 2 и 3 наблюдались только при доброкачественных узловых образованиях, а категория ACR-TIRADS 5 – только при раке ЩЖ. При категории ACR-TIRADS 4 у пациентов, включенных в исследование (n=444) рак ЩЖ

диагностирован у 192 (43,2%) пациентов, доброкачественные узлы выявлены у 252 (56,8%) пациентов.

Наиболее распространенные сочетания при доброкачественном гистологическом результате (n=1932): B2T2 – 781 (40,4%) пациент, B4T3 – 519 (26,9%) пациентов. Наиболее частые сочетания при злокачественном гистологическом результате (n=622): B5T5 – 168 (27,0%) пациентов, B4T5 – 149 (24,0%) пациентов, B6T5 – 75 (12,1%) пациентов.

Таким образом, правильная интерпретация результатов ультразвукового исследования у пациентов с цитологическими категориями Bethesda I и Bethesda II может позволить определить показания к операции, базирующиеся на высоком риске злокачественности узлов ЩЖ (категория ACR-TIRADS 5).

С другой стороны, возможно, что у пациентов с такой ультразвуковой категорией (ACR-TIRADS 5) ПТАБ узловых образований ЩЖ не будет иметь большой диагностической значимости и, по-существу, ее можно будет исключить из дальнейшего (имеется в виду, после УЗИ) диагностического обследования. По-видимому, в таких случаях как раз необходимо использовать те самые дополнительные методы диагностики, о которых говорилось выше (генетический метод, алгоритм тиропойнт), хотя всегда будет существовать и группа пациентов, и группа лечебных учреждений, которым эти исследования будут попросту недоступны. Для таких ситуаций, возможно, как раз и будут целесообразны результаты нашего исследования.

Глава 4. ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВТОРНЫМ НЕИНФОРМАТИВНЫМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТОМ

Как было указано выше, в основу настоящего исследования положен ретроспективный анализ результатов ПТАБ выполненных под контролем УЗИ у 21114 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. Повторная ПТАБ выполнена 845 (4%) больным. Данная категория Bethesda I была зарегистрирована у 569 (67,3%) пациентов, а у 276 (32,7%) пациентов диагностирована Bethesda III.

Тем не менее, после повторной ПТАБ (845 больных), неинформативный результат (Bethesda I) был диагностирован у 152 (17,9%) пациентов, категория Bethesda III не отмечена ни у одного пациента.

Из 152 пациентов с повторным неинформативным результатом (Bethesda I) были оперированы 57 больных. Показанием для хирургического лечения явились: косметический дефект на передней поверхности шеи у 33 (57,9%) пациентов, симптомы компрессии органов шеи у 13 (22,8%) пациентов, категория ACR-TIRADS 5 у 11 (12,3%) пациентов (Рисунок 21).

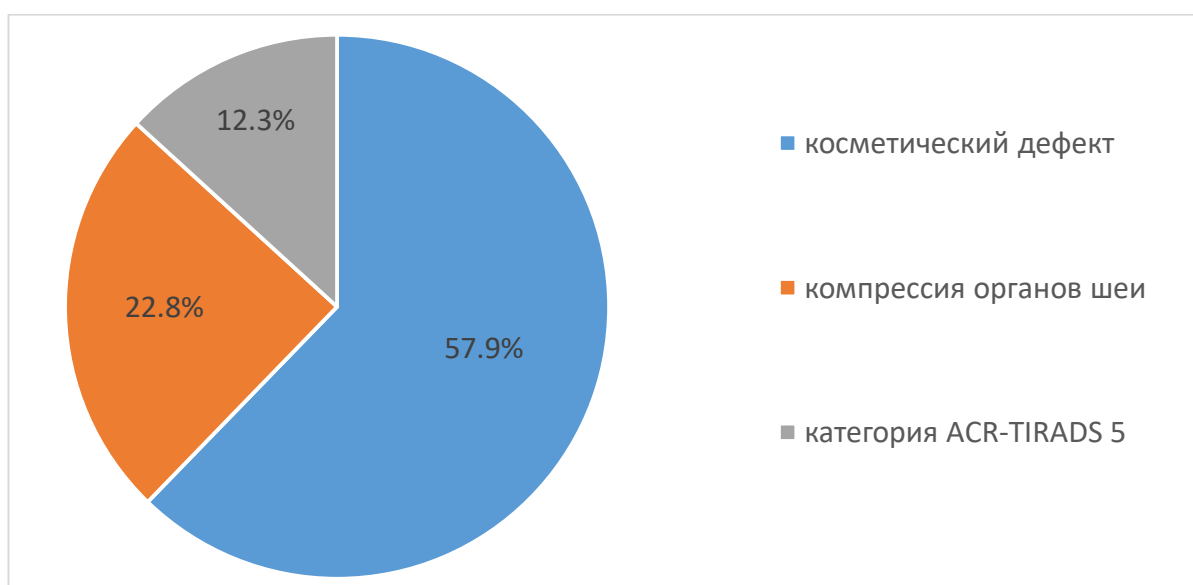


Рисунок 21 – Показания для хирургического лечения у пациентов, включенных в исследование, с цитологической категорией Bethesda I

Распределение этих 57 больных по результатам ACR-TIRADS представлены на Рисунке 22.

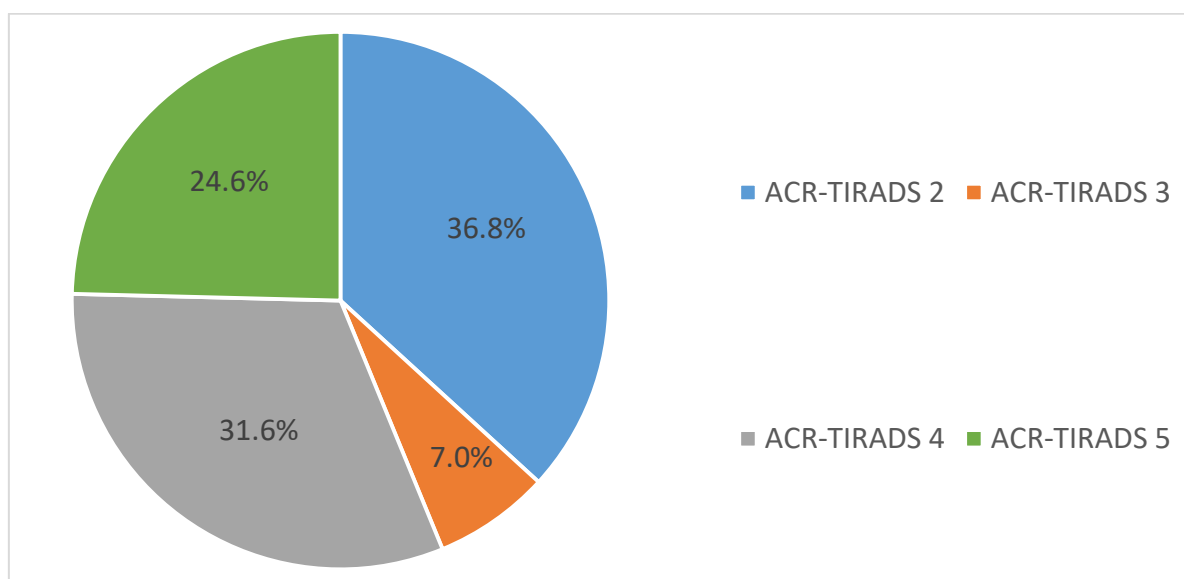


Рисунок 22 – Результаты ACR-TIRADS у оперированных больных с цитологической категорией Bethesda I

По результатам исследования выявлено, что у 57 пациентов встречались следующие категории ACR-TIRADS:

- ACR-TIRADS 2 у 21 (36,8%) пациентов.
- ACR-TIRADS 3 у 7 (7,0%) пациентов.
- ACR-TIRADS 4 у 18 (31,6%) пациентов.
- ACR-TIRADS 5 у 11 (24,6%) пациентов.

Иными словами, варианты сочетаний цитологических категорий Bethesda I и УЗ-категорий по системе ACR-TIRADS выглядят следующим образом:

- Группа B1T2: Bethesda I и ACR-TIRADS 2 – 21 (36,8%) пациент.
- Группа B1T3: Bethesda I и ACR-TIRADS 3 – 7 (7,0%) пациентов.
- Группа B1T4: Bethesda I и ACR-TIRADS 4 – 18 (31,6%) пациентов.
- Группа B1T5: Bethesda I и ACR-TIRADS 5 – 11 (24,6%) пациентов.

Необходимо отметить, что из 57 оперированных больных с неинформативным цитологическим результатом по данным гистологического исследования

злокачественный характер узла выявлен у 14 (24,6%) пациентов, а доброкачественный рост соответственно у 43 (75,4%) больных.

Необходимо отметить, что при сочетаниях B1T5 у всех 11 пациентов диагностирован рак ЩЖ. В сочетаниях B1T4 рак выявлен у 3 (16,7%) пациентов, соответственно у 15 (83,3%) пациентов диагностированы доброкачественные узлы. При сочетаниях B1T2 и B1T3 были выявлены только доброкачественные узлы ЩЖ.

Как говорилось ранее информативность результата ПТАБ во многом зависит от врача-хирурга, выполняющего данную процедуру и от цитолога, проводящего исследование полученного стеклопрепарата. Количество неинформативного результата в нашем исследовании составило 4%, что во многом превосходит данные других медицинских учреждений по результату обзора литературы. Все это говорит о большом опыте врачей, выполняющих данную процедуру. К сожалению, невозможно избежать наличие неинформативного результата, так как во время процедуры могут возникнуть технические трудности забора материала, либо отсутствие клеточного материала в узловом образовании.

При изучении технических сложностей выявлено, что у 11 пациентов с ACR-TIRADS 5 имело место кальцинированная капсула, либо наличие макрокальцинатов, что в значительной степени затрудняло забор материала из узлового образования.

Категория больных, у которых показаниями к операции явились косметический дефект или компрессия органов шеи имели место узловые образования кистозного характера, где также имело место сложность в заборе материала, в связи с отсутствием тканевого компонента в узле.

Таким образом, в нашем исследовании, при повторном неинформативном цитологическом результате у 11 пациентов показанием к хирургическому лечению явился высокий риск злокачественности (категория ACR-TIRADS 5), что полностью оправдало себя - у всех оперированных больных с сочетанием B1T5 выявлен рак ЩЖ. У всех пациентов с сочетаниями B1T2 и B1T3 выявлены только доброкачественные узлы ЩЖ.

Все вышеописанное говорит о необходимости комплексного подхода к больным на дооперационном этапе при неинформативном результате ПТАБ: а именно оценивать риск злокачественности узловых образований по системе ACR-TIRADS.

Также, все вышеописанное говорит о высокой диагностической значимости системы стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS у пациентов с повторными неинформативными результатами ПТАБ или невозможности получить информативный результат ПТАБ при определении риска злокачественности на дооперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы до сих пор является предметом оживленных хирургических дискуссий. Несмотря на то, что в настоящее время показания к оперативному вмешательству у пациентов с доброкачественными узлами ЩЖ сформированы достаточно четко (косметический дефект на передней поверхности шеи, синдром компрессии органов шеи, установленный на основании КТ, функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом), существует группа больных с высокой вероятностью малигнизации узлов, так же подлежащих хирургическому лечению (цитологические категории Bethesda IV, V и VI). Для определения этого риска (и показаний к операции, соответственно) предложено большое количество диагностических методов, различающихся как по степени достоверности полученных результатов, так и по сложности их применения в конкретных практических ситуациях.

В основу общепринятого диагностического алгоритма [23, 2, 13, 14, 43, 48, 70, 76, 77, 78, 87, 90, 108] в настоящее время справедливо положены результаты УЗИ передней поверхности шеи с оценкой по системе EU-TIRADS и данных ПТАБ с оценкой по системе TBSRTC [9, 17, 39, 44, 49, 50, 51, 56, 61, 64, 65, 66, 67, 71, 73, 82, 86, 98, 116]. В зависимости от полученных данных диагностический поиск может быть дополнен, в соответствии с алгоритмом тиропойнт [134], такими исследованиями, как молекулярно-генетические [21, 38, 117, 138], хотя возможность их применения на практике в большинстве лечебных учреждений в настоящее время затруднены.

Несмотря на кажущуюся сущность диагностической программы, существует ряд конкретных клинических ситуаций, требующих осмысления и принятия решения базирующегося, исключительно на результатах основных методик – данных УЗИ и цитологического исследования.

В первую очередь, это касается группы пациентов с неоднократно повторяющимися неинформативными результатами ПТАБ (Bethesda I). В связи с

этим следует уточнить, насколько достоверно ультразвуковая шкала TIRADS позволяет определить показания к хирургическому вмешательству. Во-вторых, необходимо уточнить те клинические ситуации, в которых результаты ультразвуковой стратификации TIRADS могут быть приоритетны в отношении определения показаний к хирургическому лечению по отношению к данным цитологического исследования (TBSRTC). Также, заманчивым может являться стремление определить группу пациентов, у которых результаты ультразвуковой стратификации TIRADS могут позволить (возможно) вообще отказаться от цитологического исследования. Все вышеизложенное, в целом, составило цель и задачи настоящей работы.

Проведенная нами сравнительная оценка результатов ПТАБ и гистологического исследования у пациентов, включенных в настоящую работу (n=2554) в целом соответствует данным большинства авторов [17, 39, 52, 56, 66, 70, 78, 87]. Так, при цитологической категории Bethesda I (n=57) доброкачественные узлы выявлены у 43 (75,4%) пациентов, соответственно рак диагностирован у 14 (24,6%) больных. У больных с категорией Bethesda II (n=1137) доброкачественные узлы выявлены у 1101 (96,8%) пациентов, рак диагностирован только у 36 (3,2%) из них. У пациентов с цитологической категорией Bethesda IV (n=920) доброкачественные узлы выявлены у 713 (77,5%) пациентов, рак диагностирован у 207 (22,5%) больных. У больных с категорией Bethesda V (n=327) доброкачественные узлы выявлены у 72 (22,0%) пациентов, соответственно рак диагностирован уже у 255 (78,0%). В категории Bethesda VI (n=113) доброкачественные узлы выявлены у 3 (2,7%) пациентов, соответственно рак диагностирован уже у 110 (97,3%) пациентов. Это еще раз подтверждает высокую диагностическую ценность ПТАБ и целесообразность применения классификации TBSRTC для определения показаний к хирургическому лечению узлового зоба.

В соответствии с целями и задачами настоящего исследования все пациенты, были разделены на 2 группы согласно критериям включения, описанными в главе 2 данной диссертационной работе. Анализ полученных результатов позволил выявить определенные закономерности в этих группах.

Сравнительная оценка результатов стратификации риска рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS и гистологического исследования у оперированных пациентов подтверждает высокую диагностическую значимость ультразвуковых данных при определении показаний к хирургическому лечению узлового зоба независимо от результатов цитологического исследования. Так, в I группе пациентов (n=1932, доброкачественный рост) категория ACR-TIRADS 2 отмечена у 802 (41,5%) пациентов, а категория ACR-TIRADS 3 у 878 (45,4%) пациентов. Во II группе (n=622, злокачественный рост) у подавляющего количества больных имели место категория ACR-TIRADS 5 – отмечена у 430 (69,1%) пациентов.

Безусловно, определенный диагностический интерес представляют пациенты с категорией ACR-TIRADS 4. Из всех пациентов, включенных в исследование (n=2554), категория ACR-TIRADS 4 встречалась у 444 больных: у 252 (56,8%) пациентов по результатам гистологии выявлены доброкачественные узлы, соответственно рак диагностирован у 192 (43,2%) больных.

При анализе результатов сочетаний данных цитологических заключений (TBSRTC), результатов стратификации по системе ACR-TIRADS в сопоставлении с результатами гистологического исследования выявлены следующие закономерности. Доброкачественные узлы выявлены во всех случаях при сочетаниях: B1T2, B1T3, B2T2, B2T3, B4T3, B5T3. Рак ЩЖ выявлен в 100% пациентов в сочетаниях везде, когда есть ACR-TIRADS 5. При сочетании B1T4 (n=18) рак выявлен у 3 (16,7%) пациентов, при B2T4 (n=23) рак обнаружен у 9 (39,1%) пациентов, B4T4 (n=252) - у 58 (23,0%) пациентов, B5T4 (n=113) – у 87 (77,0%) пациентов и, наконец в сочетании B6T4 (n=38) злокачественный рост узлов выявлен у 35 (92,1%) пациентов. Таким образом, определения риска злокачественности только при категории ACR-TIRADS 4 не имеет высокой диагностической значимости и такие пациенты нуждаются в дополнительном обследовании, что, кстати, соответствует данным других авторов [17, 39, 50, 52, 56, 66, 70, 78, 87].

Не вызывает сомнения тот факт, что частота неинформативных (Bethesda I) и сомнительных результатов ПТАБ (Bethesda III), зависит преимущественно от

опыта хирурга, выполняющего пункцию, и особенно от квалификации врача-цитолога. Необходимо отметить, что из 21114 пациентов информативный результат был диагностирован у 96% больных, а повторная ПТАБ (845 больных) была информативна у 82,1 % пациентов.

Представляет интерес и то, что из 21114 пациентов, подвергшихся ПТАБ, было оперировано только 12,1 % пациентов. Возможно, более глубокая оценка ультразвуковых характеристик узловых образований позволит отказаться от определенного количества «ненужных» пункций. На наш взгляд, в перспективе это вполне возможно при определении показаний для хирургического лечения результатов стратификации больных по системе ACR-TIRADS.

Проведенный статистический анализ также показал, что злокачественный гистологический результат имел высокую корреляционную связь с категориями ACR-TIRADS 4 и ACR-TIRADS 5, что дополнительно подтверждает необходимость более глубоком изучении группы пациентов с категорией ACR-TIRADS 4.

После повторных неинформативных результатов ПТАБ (Bethesda I) диагноз рака ЩЖ выявлен у пациентов с диагностическими категориями ACR-TIRADS 4 и 5. У пациентов с сочетанием B1T4 (n=18) встречались в основном доброкачественные узлы – 15 (83,3%) больных. У всех больных с сочетанием B1T5 (11 пациентов) диагностирован рак ЩЖ. Последнее позволяет констатировать высокую диагностическую значимость категории ACR-TIRADS 5 у пациентов с повторными неинформативными результатами ПТАБ.

Понятно, что основой диагностического поиска у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ является комплексная оценка клинической картины, ультразвуковых данных и результатов ПТАБ [2, 9, 14, 17, 23, 49, 50, 51, 52, 64, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 86, 87, 121, 98, 104, 111, 116, 117, 120, 130]. При разнонаправленных результатах цитологического исследования и результатах стратификации по системе ACR-TIRADS необходимо дообследовать пациента. По результатам нашего исследования у всех 27 пациентов с сочетанием B2T5 по результатам гистологического исследования был диагностирован рак ЩЖ. И

наоборот, у всех 46 пациентов с сочетанием В5Т3 по результатам гистологического исследования был диагностирован доброкачественный характер узлов.

В связи с все более возрастающим числом больных с узловыми образованиями ЩЖ, подход к дооперационному обследованию требует большей конкретизации, что, в конечном итоге, улучшит результаты лечения пациентов [1, 36, 47, 53, 71, 77, 90, 108, 127].

В основу настоящей работы в первую очередь был положен сравнительный анализ УЗ-критериев и результата гистологического исследования у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ.

В нашем исследовании была использована система стратификации риска рака ЩЖ ACR-TIRADS, которая является наиболее диагностически значимой по сравнению с системами EU-TIRADS и K-TIRADS.

На большом количестве пациентов удалось провести сравнительную оценку дооперационных методов исследования, а именно УЗИ по системе стратификации рисков рака ЩЖ ACR-TIRADS с цитологическим исследованием (TBSRTC) и сравнить результаты с гистологическим заключением.

Также удалось сопоставить данные УЗ-исследования с гистологическим результатом у оперированных больных (n=57) с повторной категорией Bethesda I (неинформативный результат), что в большей степени помогло определить дальнейшую тактику лечения пациентов данной группы.

Подводя итоги настоящего исследования, необходимо отметить, что в качестве дооперационного исследования узлов ЩЖ целесообразно использовать систему стратификации рисков рака ЩЖ - ACR-TIRADS. Именно с ее помощью можно систематизировать подход к лечению пациентов с узловым зобом, что упростит понимание данной патологии для смежных специалистов и уменьшит количество неоправданных ПТАБ. Помимо этого, в спорных ситуациях при постановке диагноза на дооперационном этапе также целесообразно отдавать предпочтение результатам стратификации именно по системе ACR-TIRADS. При невозможности проведения ПТАБ или неинформативном цитологическом

результате, дальнейшая тактика лечения больных напрямую зависит от результатов стратификации по системе ACR-TIRADS.

С помощью статистического анализа полученных результатов удалось сформулировать выводы данной диссертационной работы.

Таким образом, полученные нами данные позволили разработать диагностический алгоритм (Рисунок 23).

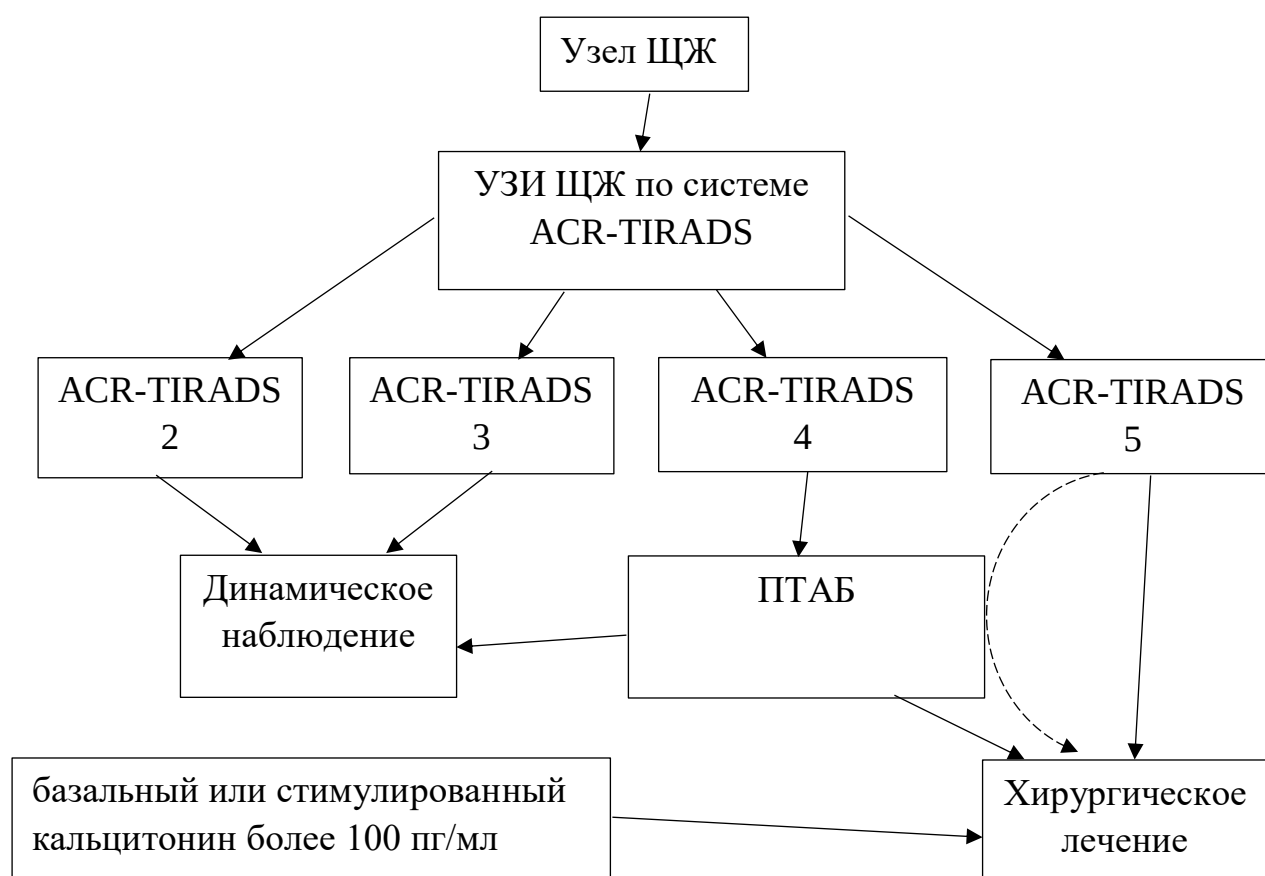


Рисунок 23 – Диагностический алгоритм, определяющий тактику лечения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с ультразвуковой категорией ACR-TIRADS 5 при гистологическом исследовании выявляется рак ЩЖ. При категории ACR-TIRADS 4 при гистологическом исследовании рак ЩЖ выявляется у 43,2% пациентов (ОР – 0,762, ДИ – 0,666-0,871, $p < 0,01$), доброкачественные узлы у 56,8% пациентов (ОР – 1,313, ДИ – 1,148-1,501, $p < 0,01$). У пациентов с категориями ACR-TIRADS 2 и 3 рак ЩЖ не выявлен.
2. Сильная прямая корреляционная связь отмечается между категорией Bethesda II и доброкачественным характером узла, между ACR-TIRADS 2 и 3 и доброкачественным характером узла (по результатам гистологического исследования). Также сильная прямая корреляционная связь отмечается между категориями Bethesda V и VI и злокачественным характером узла, между категориями ACR-TIRADS 4 и 5 и раком ЩЖ.
3. У всех пациентов с цитологическим заключением Bethesda II в сочетании с ультразвуковой картиной ACR-TIRADS 5 выявлен рак ЩЖ. Таким образом, пациентам с разнонаправленными результатами цитологического заключения (Bethesda II) и категорией ACR-TIRADS 5 необходимо рекомендовать хирургическое лечение.
4. При повторном неинформативном результате ПТАБ дальнейшая тактика ведения пациентов также должна основываться на результатах УЗИ с оценкой стратификации риска рака ЩЖ по системе ACR-TIRADS. Пациентам с ультразвуковой картиной ACR-TIRADS 2 и 3 целесообразно проводить динамическое наблюдение, а пациентам с ультразвуковой картиной ACR-TIRADS 5 – хирургическое лечение, что отражено в разработанном алгоритме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении УЗИ ЖЩ целесообразно проводить стратификацию риска рака ЩЖ с использованием системы ACR-TIRADS.
2. У пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с ультразвуковой картиной, соответствующей ACR-TIRADS 2 и ACR-TIRADS 3, при отсутствии других показаний к операции, возможно динамическое наблюдение без проведения ПТАБ.
3. Пациентам с узловыми образованиями ЩЖ с ультразвуковой картиной, соответствующей ACR-TIRADS 4 необходимо выполнить ПТАБ, и дальнейшая тактика лечения должна определяться результатами цитологического исследования.
4. Пациентам с узловыми образованиями ЩЖ с ультразвуковой картиной, соответствующей ACR-TIRADS 5 необходимо рекомендовать хирургическое лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АТ-рТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона

ДИ – доверительный интервал

ЖЦ – жидкостное цитологическое исследование

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОР – относительный риск

ПТАБ – пункционная тонкоигльная аспирационная биопсия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией

Т₃ – трийодтиронин

Т₄ – тироксин

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЦ – традиционное цитологическое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ЩЖ – щитовидная железа

ACR-TIRADS – American college of radiology Thyroid image reporting and data system

ARFI – acoustic radiation force imaging

EU-TIRADS – Europe Thyroid image reporting and data system

K-TIRADS – Korean Thyroid image reporting and data system

RTE – real-time elastography

TBSRTC – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS – Thyroid image reporting and data system

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, А. Ю. Система классификации цитопатологии щитовидной железы бетесда (пересмотр 2017г.). 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. – Р. 23-31.
2. Бельцевич, Д. Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 7-14.
3. Бельцевич, Д. Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых / В. Э. Ванушко, П. О. Румянцев [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2017, Т. 11, № 1. – С. 6-27.
4. Березкина, И. С. Возможности традиционной и жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимической детекцией некоторых молекулярных маркеров в дооперационной диагностике высокодифференцированного рака щитовидной железы / И. С. Березкина, Т. В. Саприна, А. П. Зима [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 38-45.
5. Блувштейн, Г. А. Сложности морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы / Г. А. Блувштейн, В. В. Греков // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 5. – С. 18-23.
6. Бронштейн, М. Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / М. Э. Бронштейн // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, №3. – С. 30 – 38.
7. Брынова, О. В. Метод жидкостной цитологии в диагностике заболеваний щитовидной железы / О. В. Брынова, К. Т. Косоян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 225-228.

8. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы: руководство. – 3-е изд. Перераб. и доп. – М.: Питер. – 2006. – 368 с.
9. Ванушко, В. Э. Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы / В. Э. Ванушко, Н. С. Кузнецов, [и др.] // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2003. – Т. 10. – С. 67-72.
10. Ветшев, П. С. Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреоидных образованиях щитовидной железы / П. С. Ветшев, О. С. Шкроб [и др.] // Хирургия. – 1998. – Т. 2. – С.4-8.
11. Гервальд, В. Я. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики / В. Я. Гервальд, В. В. Климачев [и др.] // Медицинские науки. – 2014. – Т. 10. – С. 1911-1917.
12. Дедов, И. И. Компьютерно-томографическая диагностика загрудинного зоба. / И. И. Дедов, А. И. Бухман [и др.] // Проблемы эндокринологии – 1994. – Т. 40, № 5. – С. 26-28.
13. Дедов, И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., доп. Москва.: ГЭОТАР-Медиа. – 2024. – 1112 с.
14. Дедов, И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 40-42.
15. Долидзе, Д. Д. Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы / Д. Д. Долидзе, А. В. Шабунин, С. Д. Кованцев [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 13. – С. 102-109.
16. Дубский, С. В. Комплексная диагностика рака щитовидной железы / С. В. Дубский, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – Т. 2. – С. 62-67.
17. Иванов, Ю. В. Роль пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы / Ю. В. Иванов, Д. Н. Панченков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – Т. 3. – С. 25-34.

18. Исаев, П. А. Экстранодальный рост в метастазах папиллярного рака щитовидной железы – ультразвуковые критерии диагностики и его клиническое значение / В. С. Паршин, П. И. Гарбузов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 16-24.
19. Кирпа, Е. А. Методы визуализации паращитовидных желез / Е. А. Кирпа, И. В. Решетов [и др.] // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5, №1. – С. 66-72.
20. Клинические рекомендации МЗ РФ. Дифференцированный рак щитовидной железы: сайт. – 2020. – URL: https://endoinfo.ru/docs/differencirovannyy_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf (дата обращения: 01.12.2020). – Текст: электронный.
21. Колесников, Н. Н. Молекулярные технологии в цитологической диагностике материала пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы / Н. Н. Колесников, С. Е. Титов [и др.] // Новости клинической цитологии России. – 2015. – Т. 19, №1. – С. 43.
22. Кондратьева, Т. Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т. Т. Кондратьева, А. И. Павловская [и др.] // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 9-16.
23. Клинические рекомендации диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых и детей / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко [и др.]; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва. – 2016. – 9 с.
24. Кресник, Е. Позитронно-эмиссионная томография с использованием фтор-18-фтордезоксиглюкозы в предоперационной оценке узлов щитовидной железы в эндемичной зоне зоба. / Е. Кресник, Х. Дж. Галлович, [и др.] // Хирургия. – 2003. – Т. 133. – С. 294-299.
25. Лишманов, Ю. Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск. – 2010. – Т. 2. – 686 с.
26. Майстренко, Н. А. Интраоперационный нейромониторинг при традиционных и малоинвазивных операциях на щитовидной железе / Н. А.

Майстренко, П. Н. Ромащенко [и др.] // Sciences of Europe. – 2016. – Vol. 2, №9. – С. 54-60.

27. Майстренко, Н. А. Обоснование минимально-инвазивных вмешательств на щитовидной железе / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2017. – Т. 176, №5. – С. 21-28.

28. Макарьин, В. А. Потеря сигнала (loss of signal) при интраоперационном нейромониторинге гортанных нервов как предиктор послеоперационного пареза гортани: анализ 1065 последовательных операций на щитовидной и околощитовидных железах. Тактика хирурга / В. А. Макарьин, А. А. Успенская [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10, №3. – С. 15-24.

29. Овчинников, В. А. Компьютерная томография в диагностике экстравазального воздействия узловых образований щитовидной железы / В. А. Овчинников, Е. А. Овчинников // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 1. – С. 20-24.

30. Овчинников, В. А. Современные методы диагностики и срочные оперативные вмешательства при компрессии магистральных сосудов загрудинными узловыми образованиями щитовидной железы / В. А. Овчинников, Е. А. Овчинников [и др.] // Медиаль. – 2015. – Т. 2, № 16. – С. 36-39.

31. Павлов, А. В. Морфометрический анализ щитовидной железы при различных объемах ее резекции / А. В. Павлов, Ю. К. Александров [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т.43, №1. – С.34-36.

32. Паршин, В. С. Эластография сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной природы узловых образований щитовидной железы / В. С. Паршин, Г. П. Тарасова [и др.] // Радиация и риск. – 2014. – Т. 123, №2. – С. 72-84.

33. Пиксин, И. Н. Узловой и конгломератный зоб, диагностика и хирургическая тактика / И. Н. Пиксин, В. И. Давыдкин [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – Т. 2. – С. 15-20.

34. Пинский С. Б., Калинин А. П. Диагностика заболеваний щитовидной железы. – Москва: «Медицина». – 2005. – 192 с.
35. Румянцев, П. О. Интраоперационный нейромониторинг в тиреоидной хирургии // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 32-40.
36. Сандакова, Е. А. Влияние антенатальной йодной профилактики на рост и развитие детей первого года жизни / Е. А. Сандакова, Е. Ю. Капустина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 71-76.
37. 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. – С. 79-88.
38. Семенов, Д. Ю. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы – дополнительный маркер стратификации риска / Д. Ю. Семенов, М. Е. Борискова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 36-40.
39. Семкина, Г. В. Терминологические и классификационные аспекты Бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы / Г. В. Семкина, Ф. М. Абдулхабирова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, №4. – С. 18-24.
40. Соколова, Е. И. Формирование показаний для тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии при субсантиметровых узлах щитовидной железы / Е. И. Соколова, Е. Д. Сергеева [и др.] // Хирургия. Онкология. – 2013. – Т. 2, № 67. – С. 88-90.
41. Справочные материалы-24Radiology: электронный журнал – URL: <http://24radiology.ru/onkologiya/tirads> (дата обращения: 01.05.2020). Текст: электронный.

42. Сумеди, И. Р. Современный подход к диагностике и лечению новообразований щитовидной железы / Г.В. Родоман, И.Р. Сумеди, А.С. Плеханова [и др.] // Хирург. – 2017. – №2. – С. 12-29.
43. Тимофеева, Л. А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы / Л.А. Тимофеева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 103-107.
44. Толстокоров, А. С. Пункционные методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / А. С. Толстокоров, Г. И. Ершова [и др.] // Хирургия. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 464-467.
45. Трунин, Е. М. Трепанобиопсия узлов щитовидной железы / Е. М. Трунин, В. В. Татаркин [и др.] // Head and Neck/голова и шея. Российское издание. – 2016. – № 1-2. – С. 24-27.
46. Успенская, А. А. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы (эпидемиология, клиника, диагностика) / А. А. Успенская, Р. А. Черников, С. Л. Воробьев [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 75-83.
47. Фадеев, В. В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики (клиническое эссе) / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 5-14.
48. Фадеев, В. В. Узловые образования щитовидной железы Международные алгоритмы и отечественная клиническая практика / В. В. Фадеев // Врач. – 2002. – Т. 7. – С. 12-16.
49. Федотов, Ю. Н. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты / Ю. Н. Федотов, С. Л. Воробьев [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.4. – С.28-32.
50. Фисенко, Е. П. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России / Е. П. Фисенко, А. Н. Сенча // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 55-63.

51. Цыб, А. Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб, В. С. Паршин [и др.] // Медицина. – 1997. – С. 332.
52. Черников, Р. А. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода) / Р. А. Черников, С. Л. Воробьев [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, №4. – С. 31-38.
53. Черных, А. В. Особенности патологии щитовидной железы у жителей Воронежской области (по данным ультразвукового обследования) / А. В. Черных, Ю. В. Малеев [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 87-88.
54. Шевченко, С. П. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы / С. П. Шевченко, Е. В. Карпинская [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 103-107.
55. Щеголев, А. А. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы / А. А. Щеголев, А. А. Ларин [и др.] // Лечебное дело. – 2008. – Т. 2. – С. 49-51.
56. Ali, S. Z. Atlas «The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology» / S. Z. Ali, E. S. Cibas // New-York: «Springer». – 2010. – p. 174.
57. Akbaba, G. Cutaneous sinus formation is a rare complication of thyroid fine needle aspiration biopsy / G. Akbaba, M. Omar, M. Polat [et al.] // Case Rep. Endocrinol. – 2014. – №2014. – P.923438.
58. Baek, J. H. Current status of core needle biopsy of the thyroid / J. H. Baek // Ultrasonography. – 2017. – Vol. 36, №2. – P. 83-85.
59. Belfiore, A. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity / A. Belfiore, GL. la Rosa, GA. la Porta [et al.] // Am J Med. – 1992. – Vol. 93, №4. – P. 363-369.
60. Bollerslev, J. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults / J. Bollerslev, L. Rejnmark, C. Marcocci [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 73, №2. – P. 1-20.

61. Castro, M. R. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls / M. R. Castro, H. Gharib [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2003. – Vol. 9. – P. 128-136.
62. Caterina Mian, Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. / Mian Caterina, Perrino Michela [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 5. – P. 1656-1664.
63. Choi, Y. J. Core-needle biopsy versus repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules initially read as atypia/follicular lesion of undetermined significance / Y. J. Choi, J. H. Baek, C. H. Suh // *Head Neck*. – 2017. – Vol. 39. – P. 361-369.
64. Chow, L. S. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas / Chow L. S., Gharib H., Goellner J. R. [et al.] // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11, №12. – P. 1147-1151.
65. Cibas, E. S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / Cibas E. S., Ali S. Z. // *Am. J. Society of Cytopathology*. – 2017. – Vol. 6. – P. 217-222.
66. Cibas, E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, №11. – P. 1159-1165.
67. Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 132. – P. 658-665.
68. Chen, Q. Validating and Comparing C-TIRADS, K-TIRADS and ACR-TIRADS in Stratifying the malignancy risk of thyroid nodules / Q. Chen, M. Lin [et al.] // *Front. Endocrinol. Thyroid. Endocrinol.* – 17 June 2022. – Vol. 13. – P. 1-13.
69. Deandreis, D. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? / D. Deandreis, A. Al. Ghuzlan, A. Auperin [et al.] // *Thyroid*. – 2012. – Vol. 22. – P. 165-172.
70. Dralle, H. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors / H. Dralle, T. J. Musholt, J. Schabram [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2013. – V. 398, №3. – P. 347-375.

71. Eihorn, J. Thin needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease / J. Eihorn, S. Franzen [et al.] // *Acta Radiol.* – 1962. – Vol. 58. – P. 321-336.
72. Elgazzar, A. H. Parathyroid gland. In: *The pathophysiologic basis of nuclear medicine: second edition.* / A. H. Elgazzar // Springer Nature Switzerland AG. – 2006. – P. 222-237.
73. Feldkamp, J. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules / J. Feldkamp, D. Fuhrer // *Deutsches Arzteblatt International.* – 2016. – Vol. 113. – P. 353-360.
74. Franzen, S. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. / S. Franzen, J. Zajicek // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* – 1968. – Vol. 7, №4. – P. 241-262.
75. Frates, M. C. Charboneau J. W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. / M. C. Frates, C. B. Benson // *J. Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 794-800.
76. Gharib, H. (AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules / H. Gharib, E. Papini, R. Paschke [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 1-43.
77. Gharib, H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules / H. Gharib // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.* – 1997. – Vol. 26, № 4. – P. 777-800.
78. 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 / H. Gharib, E. Papini [et al.] // *Endocrine practice.* – 2016. – Vol. 22, №5. – P. 622-639.

79. Giuffrida, D. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules / D. Giuffrida, H. Gharib // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol.99, №6. – P.642-650.
80. Grant, E. G. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee / E. G. Grant, F. N. Tessler, J. K. Hoang [et al.]. // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2015. – №12(12). – P. 1272-1279.
81. Gul, K. Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis. / K. Gul, Di Ri, A. Koc [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2009. – Vol. 34, № 4. – P. 281-288.
82. Haas, S. Fine needle aspiration of thyroid nodules in a rural setting / S. Haas, A. Trujillo, J. Kunstle // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol. 94, №4. – P. 357-361.
83. Hamburger, J. I. Fine needle biopsy diagnosis of thyroid nodules / J. I. Hamburger // *Perspective. Thyroidology.* – 1988. – Vol. 1. – P. 21-34.
84. Harach, H. R. Glandular (tubular and follicular) variants of medullary carcinoma of the thyroid / H. R. Harach, E. Williams // *Histopathology.* – 1983. – Vol. 7. – P. 83-97.
85. Harach, H. R. Cytopathology of the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma / H. R. Harach, S. B. Zusman // *Acta cytol.* – 1992. – Vol. 36, №6. – P. 895-899.
86. Harzoulis, P. Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients / P. Harzoulis, M. Leontsini [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1986. – Vol. 73, №6. – P. 461-464.
87. Haugen, B. R. 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 [et al.] // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26, №1. – P. 1-133.
88. Hegedus, L. Thyroid ultrasound / L. Hegedus // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* – 2001. – Vol. 30. – P. 339-360.

89. Horvath, E. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath, S. Majlis, R. Rossi [et al.]. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – №5 (94). – P. 1748-1751.
90. Hurley, D. L. Evaluation and management of multinodular goiter. / D. L. Hurley, H. Gharib // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 1996. – Vol.29, №4. – P. 527-540.
91. Hüscher, C. S. Endoscopic right thyroid lobectomy / C. S. Hüscher, S. Chiodini, C. Napolitano [et al.] // Surg. Endosc. – 1997. – Vol. 11. – P. 877.
92. Jamie, C Mitchell. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT / Jamie C Mitchell, Frederick Grant [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 138, №6. P – 1166-74.
93. Journal of the American college of radiology: электронный журнал. – URL: <https://www.acr.org> (дата обращения: 01.05.2021). Текст: электронный.
94. Kang, H. W. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas / H. W. Kang, J. H. No, J. H. Chung [et al.] // Thyroid. – 2004. – №14. – P. 29-33.
95. Kim, D. L. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules / D. L. Kim, K. H. Song, S. K. Kim // Endocr J. – 2008. – №55. – P. 135-142.
96. Kim, T.H. SUVmax of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules according to tumor volume / T. H. Kim, Y. B. Ji, C. M. Song [et al.] // World J Surg Onc. – 2015. – Vol. 15. – P. 217.
97. Koss M. D., Lippincot J. B. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. – 4-th edition, Philadelphia: Lippincott. — 1992. – P. 1657.
98. Kruttibas, S. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer / S. Kruttibas, S. Siddik, D. Subhasis [et al.] // J. Experimental Therapeutics and Oncology. – 2010. – Vol. 8. – P. 341-352.
99. Kwak, J. Y. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better / J. Y. Kwak, K. H. Han, J. H. Yoon [et al.] // Radiology. – 2011. – Vol. 260, №3. – P. 892-899.

100. Kwekkenboom, D. J. Research of a thyroid gland in nuclear medicine / D. J. Kwekkenboom, E. P. Krenning // *Thyroid international*. – 2002. – Vol. 4. – P. 34.
101. Ljunberg, O. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates / O. Ljunberg // *Acta Cytol.* – 1972. – Vol. 16. – P. 253-255.
102. Lombardi, C. P. Video-assisted thyroidectomy: report on the experience of a single center in more than four hundred cases / C. P. Lombardi, M. Raffaelli, P. Princi [et al.] // *World J Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 794-800.
103. Lowhagen, T. Cytologic presentation of thyroid tumours in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases / T. Lowhagen, E. Sprenger // *Acta Cytol.* – 1974. – Vol. 18. – P. 192-197.
104. MacDonald, L. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma / L. MacDonald, H. M. Yazdi // *Acta Cytol.* – 1996. – Vol. 40, № 3. – P. 423-428.
105. Maeda, S. Video-assisted subtotal or neartotal thyroidectomy for Graves' disease / S. Maeda, T. Uga, N. Hayashida [et al.] // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93, № 1. – P. 61-66.
106. Less than total thyroidectomy for goiter: when and how? / Ö. Makay // *Gland Surg.* – 2017. – Vol. 1. – P. 49-58.
107. Martin, W. H. Thyroid, parathyroid, and adrenal gland imaging. In: *Practical Nuclear Medicine* / W. H. Martin, M. P. Sandler [et al.] // Springer Nature Switzerland AG. – 2006. – P. 247-272.
108. Mazzaferri, E. I. Management of a solitary thyroid nodule / E. I. Mazzaferri // *The new England J. of Med.* – 1993. – Vol. 328, №8. – P. 553-560.
109. Miccoli, P. Mini-invasive videoassisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: A 2011 update / P. Miccoli, G. Materazzi [et al.] // *J. Endocrinol Invest.* – 2011. – Vol. 34, №6. – P. 473-80.
110. Mirfakhraee, S. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature / S. Mirfakhraee, D. Mathews, L. Peng [et al.] // *Thyroid Research.* – 2013. – Vol. 6, №1. – P. 7.

111. Moon, W. J. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations / W. J. Moon, J. H. Baek, S. L. Jung [et al.] // Korean J. Radiol. – 2011. – Vol. 12. – P. 1-14.
112. Mygdakos, N. Liquid Based Preparation (LBP) cytology versus Conventional Cytology (CS) in FNA samples from breast, thyroid, salivary glands and soft tissues. Our experience in Crete (Greece) / N. Mygdakos, S. Nikolaidou [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 245-250.
113. Nagai, G. R. Scintigraphic hot nodules and thyroid carcinoma. / G. R. Nagai, W. C. Pitts, L. Basso [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 1987. – Vol. 12, №2. – P. 123-127.
114. Nagarajah, J. Correlation of BRAFV600E mutation and glucose Metabolism in thyroid cancer patients: An18F-FDG PET Study / J. Nagarajah, A. L. Ho, R. M. Tuttle [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2015. – Vol. 56. – P. 662-667.
115. Negro, R. Assessing the risk of falsenegative fine-needle aspiration cytology and of incidental cancer in nodular goiter / R. Negro, S. Piana [et al.] // Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 444-450.
116. Nguyen, G. K. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. / G. K. Nguyen, M. W. Lee, J. Ginsberg [et al.] // Cytojournal. – 2005. – Vol. 29, № 2(1). – P. 12.
117. 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.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, №11. – P. 3390-3397.
118. Padur, A. A. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review / A. A. Padur, N. Kumar, A. Guru [et al.]. // J Thyroid Res. – 2016. – № 2016. – P. 7594615.
119. Piccardo, A. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between 18F-FDG2 PET/CT, multiparametric neck ultrasonography,

99mTc-MIBI scintigraphy and histology / A. Piccardo, M. Puntoni, G. Treglia [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2016. – Vol. 174, №5. – P. 693-703.

120. Radiopaedia: электронный журнал. – URL: <https://radiopaedia.org/articles/european-thyroid-association-tirads?lang=us> (дата обращения: 01.05.2021). Текст: электронный.

121. Radiopaedia: электронный журнал. – URL: <https://radiopaedia.org/articles/korean-society-of-thyroid-radiology-thyroid-imaging-reporting-and-data-system-k-tirads> (дата обращения: 01.05.2021). Текст: электронный.

122. Rago, T. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease / T. Rago, E. Fiore [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 162. – P. 763-777.

123. Rolla, A. R. Thyroid nodules in the elderly / A. R. Rolla // Clin. In. Geriatric Med. – 1995. – Vol.11, №2. – P.259-269.

124. Sager, S. Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group / S. Sager, B. Vatankulu [et al.] // Endocrine. – 2015. – Vol. 50. – P. 138-145.

125. Sari, S. Evaluation of recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery / S. Sari, Y. Erbil [et al.] // Int. J. Surg. – 2010. – Vol. 6. – P. 474-478.

126. Sarkar, S. D. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? / S. D. Sarkar // Semin Nucl. Med. – 2006. – Vol. 36, №3. – P. 185-193.

127. 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 [et al.] // Exp. Rev. Endo. Metab. – 2014. – Vol. 9. – P. 97-110.

128. Shimizu, K. Endoscopic Thyroid Surgery Through the Axillo-Bilateral-Breast Approach / K. Shimizu, E. Shiba, Y. Tamaki [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2003. – Vol. 13, №3. – P. 196-201.

129. Soderstrom, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A primary report / N. Soderstrom // Acta Med Scand. – 1952. – Vol. 144. – P. 237-244.

130. Suh, C. H. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis / C.H. Suh, J.H. Baek, J.H. Lee [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 54. – P. 315-328.

131. Takeuchi, S. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery / S. Takeuchi, K. Shimizu, Jr. Shimizu [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2014. – Vol. 81, №2. – P. 84-93.

132. Tanaka, A. Optimal needle size for thyroid fine needle aspiration cytology / A. Tanaka, M. Hirokawa // *Endocrine journal*. – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. 143-47.

133. Tatar, I. G. The role of elastosonography, gray-scale and colour flow Doppler sonography in prediction of malignancy in thyroid nodules / I. G. Tatar, A. Kurt, K. B. Yilmaz [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2014. – Vol. 48, №4. – P. 348-353.

134. Thyropoint: сайт. – URL:– URL: <https://thyropoint.ru> (дата обращения: 01.05.2021). Текст: электронный.

135. Tonacchera, M. Assessment of nodular goitre. / M. Tonacchera, A. Pinchera [et al.] // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 51-61.

136. Trimboli, P. Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns / P. Trimboli, G. Paone [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58, №3. – P. 488-494.

137. Trimboli, P. Reliability of real-time elastography to diagnose thyroid nodules previously read at FNAC as indeterminate: a meta-analysis / P. Trimboli, G. Treglia [et al.] // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 50. – P. 335-343.

138. Trimboli, P. BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis / P. Trimboli, G. Treglia [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 84. – P. 315-320.

139. Trimboli, P. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. / P. Trimboli, G. Treglia [et al.] // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 46. – P. 52-59.

140. Xing, M. Progress in molecular based management of differentiated thyroid cancer / M. Xing, B. R. Haugen, M. Schlumberger // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 1058-1069.
141. Yeh, M.W. False-negative fineneedle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma / M. W. Yeh, O. Demircan [et al.] // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 207-215.
142. Zheng, S. Effect of intraoperative neuromonitoring on recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroid surgery – A meta-analysis / S. Zheng, Z. Xu, Y. Wei [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 8. – P. 463-472.