

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

*На правах рукописи*

**Катанян Геворк Артушович**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дурлештер Владимир Моисеевич

Краснодар – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Узловые новообразования щитовидной железы.....	15
1.1.1 Эпидемиология.....	17
1.1.2 Причины появления новообразований в области щитовидной железы и их категории .....	17
1.1.3 Патогенез.....	21
1.2 Методы диагностики.....	22
1.2.1 Ультразвуковая диагностика .....	23
1.2.2 Цитологическая диагностика.....	26
1.3 Молекулярно-генетические методы диагностики новообразований щитовидной железы .....	28
1.3.1 Мутации гена BRAF .....	29
1.3.2 Мутации генов семейства RAS.....	30
1.3.3 Микро-РНК в диагностике новообразований щитовидной железы .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1 Критерии включения, не включения и исключения пациентов в исследовании .....	38
2.2 Характеристика обследованных больных .....	38
2.3 Основные методы лабораторных и инструментальных обследований .....	39
2.4 Тонкоигольная аспирационная биопсия .....	40
2.5 Генетическое исследование микроРНК .....	41
2.6 Методы изучения качества жизни и отдаленных результатов лечения .....	45
2.7 Статистическая обработка результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
3.1 Хирургическое лечение узлового эутиреоидного зоба .....	48

3.1.1 Дооперационные результаты исследования больных с узловым эутиреоидным зобом.....	48
3.1.2 Особенности хирургического пособия при узловом мононодозном эутиреоидном зобе .....	51
3.1.3 Результаты хирургического лечения больных с узловым эутиреоидным зобом в раннем послеоперационном и госпитальном периоде .....	52
3.2 Анализ основных диагностических критериев узловых новообразований щитовидной железы в 1 группе исследования.....	55
3.3 Анализ основных диагностических критериев узловых новообразований щитовидной железы во 2 группе исследования.....	58
3.4 Результаты молекулярного исследования больных во второй группе.....	60
3.5 Качество жизни пациентов с узловым эутиреоидным зобом в раннем и позднем послеоперационном периоде .....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	82
Выводы.....	93
Практические рекомендации .....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	117
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	121
Приложение А. Патент на изобретение .....	121
Приложение Б. Бланк опросника SF-36.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы исследования**

Благодаря совершенствованию методов визуализации, клиницисты отмечают прогрессирующее увеличение частоты обнаружения узловых структур в ткани щитовидной железы (ЩЖ) на протяжении последних десятилетий [51, 76, 161]. В связи с этим, физикальное обследование уже не является лидирующим методом. Согласно статистическим данным в Российской Федерации, в 2020 году было выявлено 12 315 случаев новообразований ЩЖ, где в общей структуре онкологической заболеваемости рак ЩЖ составил 2,4 % (2019 г. – 2,2%; 2018 г. – 1,8 %), что подтверждает постоянный рост числа больных с этой патологией в последние годы с соотношением 4,7:1 между женским и мужским населением страны [13]. Несмотря на то, что 80-90 % узлов ЩЖ имеют доброкачественный характер, первостепенное клиническое значение отводится своевременной диагностике рака среди них, а также выбору оптимальной лечебной тактики [96].

Злокачественный потенциал узлов ЩЖ в настоящее время определяется всесторонним клиническим обследованием пациента, включающим анамнез, данные осмотра, ультразвуковую визуализацию и цитологический анализ материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии [140]. Однако, как показывают исследования, даже при использовании всего арсенала диагностических методов, точный гистологический диагноз до оперативного вмешательства устанавливается лишь в 70-90 % случаев [26, 118]. Материал, полученный при проведении пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ), подвергается обязательному цитологическому анализу. Это позволяет дифференцировать гиперпластические изменения тиреоидной ткани, дифференцировать доброкачественные новообразования и злокачественные неоплазии, идентифицировать метастатические поражения щитовидной железы [34, 161].

Остаются предметом дискуссий чувствительность и специфичность ПТАБ. Согласно данным Duek S. D., чувствительность тонкоигольной аспирационной

биопсии (ТАБ) варьирует в пределах 55-90 %, а специфичность достигает 90-100 %. Таким образом, метод обладает высокой диагностической точностью в исключении рака щитовидной желез [156]. Однако, согласно исследованию Caraci P. et al. чувствительность пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии составляет 80-96 %, тогда как специфичность варьирует в пределах 45-87 % [136]. По данным Петунина Н. А. и соавт., показано, что в 15 % случаев результаты ПТАБ были недостоверны [24].

Международно признанная система Bethesda представляет собой стандартизированный подход к интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной биопсии тиреоидных новообразований [28, 67]. Данная классификационная схема включает шесть диагностических категорий, каждая из которых соответствует определенному уровню онкологического риска и предполагает конкретные клинические решения.

Особый диагностический интерес представляют промежуточные категории Bethesda III и IV, объединяющие случаи с неопределенным цитоморфологическим статусом. Согласно многоцентровым исследованиям, на эти категории приходится около 30 % всех цитологических заключений. Важно отметить, что окончательный гистологический диагноз в данной группе демонстрирует значительную вариабельность – вероятность злокачественной трансформации колеблется в пределах от 5 % до 75 % в зависимости от совокупности диагностических критериев [28, 67].

Тиреоидная хирургия сопряжена определенными сложностями, несмотря на разработанность и постоянное усовершенствование методик операций на ЩЖ [152]. В 52 % случаев послеоперационных осложнений после хирургического вмешательства на ЩЖ, среди которых повреждение гортанного нерва с последующим развитием паралича и пареза мышц гортани (до 23 %), гипопаратиреоз (23-67 %), послеоперационные кровотечения (2-7 %) и т.д., что приводит к полной инвалидизации больного [48, 49]. Также, любое вмешательство на ЩЖ может привести к значительному ухудшению качества

жизни пациента. Поэтому должны быть строго обоснованными как оперативное вмешательство, так и выбор оптимального объема операции [125].

Важно отметить, что при заключении после хирургического вмешательства подтверждается более чем в 80 % случаев злокачественность узлов ЩЖ группы V и VI [21, 27]. Ряд операций, выполненных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий» (Bethesda IV) выполнены, в основном, с диагностической целью и оказываются неоправданными вмешательствами [23]. Это диктует необходимость пересмотра применяемых в настоящее время подходов в диагностике и лечении пациентов с узловыми новообразованиями ЩЖ.

Вероятно, что изучение результатов цитологического заключения и данных ультразвуковой системы стратификации риска наряду с молекулярно-генетическим тестированием больных с одноузловым эутиреоидным зобом, разработать персонифицированный алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ, что позволит сократить количество необоснованных операций и улучшить качество жизни данной категории больных.

### **Степень разработанности темы**

Высокая частота встречаемости узловых новообразований ЩЖ, в первую очередь, обусловлена тем, что практически вся территория Российской Федерации является зоной с мягко выраженным йодным дефицитом. Проблема ранней диагностики и оптимальной тактики лечения патологических новообразований ЩЖ в современной эндокринологии является предельно актуальной. По мнению Сергийко С. В. и соавт., совершенствование методов диагностики узловых новообразований ЩЖ привело к ожидаемому значительному росту необоснованных хирургических вмешательств при фолликулярных опухолях ЩЖ [32].

В конце шестидесятих годов двадцатого века ультразвуковое обследование щитовидной железы стало стандартной практикой для диагностики. Применение режима А позволило различать кистозные и солидные структуры железы, а также

осуществлять точное измерение её размеров. В 1967 году Fugimoto Y. вместе с коллегами впервые описал В-режим, с помощью которого стало возможным определение узлов в ткани щитовидной железы [166]. Спустя семь лет, в 1974 году, внедрение «grey skale» существенно улучшило диагностику доброкачественных и злокачественных узлов. В 1977 году Walfish P. G. с соавторами предложили применить ультразвуковой контроль для повышения точности результатов пункционной биопсии [40].

В 2009 году Horvath E. и соавт. была впервые предложена классификация Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) [31]. Авторами было описано десять УЗИ-признаков узловых новообразований ЩЖ и выявлена корреляция злокачественности с данными признаками. Как показано в исследовании Trimboli P. и соавт., использование системы TIRADS может с высокой вероятностью заподозрить папиллярный рак, однако «пропускает» медуллярный и фолликулярный рак ЩЖ [165].

Первые сообщения об обнаружении специфических маркёров новообразований ЩЖ, в частности папиллярного рака начали появляться лишь 15-20 лет назад [6, 16, 37, 53, 63]. Существует так называемая «мутационная теория» возникновения рака, которая была предложена впервые Boveri T. в 1914 г. Теория опиралась на цитогенетические исследования нарушения хромосомного аппарата опухолевых клеток. За десятки лет накоплено большое число новых фактов, которые подтверждают мутационную природу развития злокачественных опухолей. Таким образом поиск молекулярных маркеров внутри опухолей является перспективной высокоинформативной диагностической методикой [135].

При злокачественных новообразованиях щитовидной железы ключевую роль играют мутации в сигнальных путях MAPK и PI3K/Akt/mTOR, которые регулируют пролиферацию, выживаемость и дифференцировку клеток [20, 100, 141].

Было установлено, что частота выявления мутаций RAS составила 26 % (54/207) при фолликулярных аденомах ЩЖ, 40 % при

фолликулярном раке ЩЖ, 11 % при папиллярном раке ЩЖ, 33 % при низкодифференцированном раке ЩЖ и 53 % при анапластическом раке ЩЖ. Анапластический (недифференцированный) и низкодифференцированный рак ЩЖ характеризуются высокой частотой сочетанных мутаций, что резко отличает их от дифференцированных форм (папиллярного и фолликулярного рака) [19].

Современные исследования в области тиреоидной онкологии активно изучают потенциал микроРНК – коротких некодирующих молекул РНК, выполняющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции генов. Эти молекулы, открытые сравнительно недавно, участвуют в контроле основных клеточных процессов: пролиферации, дифференцировки и апоптоза [114]. Нарушение экспрессионного баланса микроРНК представляет собой ключевой механизм патогенеза, способный инициировать процессы клеточной трансформации, обеспечивать селективные преимущества опухолевым клеткам, модулировать ответ на терапевтические воздействия. МикроРНК демонстрируют биполярную активность в зависимости от клеточного контекста [123]. К онкогенные микроРНК относятся: miR-21, которые усиливает пролиферацию через PTEN/PI3K-путь; miR-146b, которые активирует MAPK-сигнализацию; miR-221/222, которые ингибирует циклин-зависимые киназные ингибиторы. К супрессорным микроРНК относятся: let-7 семейство, которые контролирует RAS-онкогены; miR-34a, которые активирует p53-зависимый апоптоз; miR-451, которые подавляет ангиогенез. В случаях отсутствия классических соматических мутаций (BRAF, RAS, RET), зачастую регистрируются характерные изменения в уровне экспрессии малых рибонуклеиновых кислот. Таким образом, исследование микроРНК представляет собой важное дополнение к традиционным молекулярным тестам, особенно ценно в сложных диагностических случаях.

До настоящего момента отсутствует единый подход к предиктивной и дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными новообразованиями ЩЖ, также отсутствуют критерии, позволяющие выделить среди пациентов с узловыми новообразованиями ЩЖ лиц, относящихся к

группам «высокого» или «низкого» злокачественного потенциала, что послужило причиной специального исследования.

**Цель исследования** – улучшение качества диагностики и лечения больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы.

**Задачи исследования:**

1. Оценить диагностическую значимость и объективность клинических и инструментальных методов диагностики узловых новообразований щитовидной железы.

2. Сравнить основной диагностический критерий (диагностическую точность) цитологического и молекулярно-генетического метода исследования узловых новообразований щитовидной железы.

3. Определить молекулярные маркеры опухолевой трансформации в узловых новообразованиях щитовидной железы.

4. Определить и научно обосновать показания к выполнению молекулярно-генетических методов исследования узловых новообразований ЩЖ, на основании которых разработать и внедрить персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ.

**Научная новизна исследования**

Проведено ретро- и проспективное нерандомизированное исследование у больных с узловыми новообразованиями ЩЖ с применением ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического методов исследования в рамках одного исследования. На основании анализа результатов можно сделать вывод, что молекулярно-генетический метод по основным диагностическим критериям: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и диагностическая ценность превосходит по эффективности ультразвуковой, и цитологический методы диагностики.

Разработан, описан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19 г.), позволяющий уменьшить количество необоснованных операций на щитовидной

железе при доброкачественном поражении и вовремя выявить злокачественное поражение (приложение А). При молекулярно-генетической диагностике определение онкомаркеров внутри опухоли позволяет снизить количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов пункционной биопсии.

На основании накопленного опыта разработан персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ с использованием молекулярно-генетического метода исследования, который предлагается выполнять при Bethesda I, при несоответствии результатов ТАПБ и УЗИ при Bethesda II, а также при Bethesda III и IV при с целью улучшения диагностики данной категории пациентов и уменьшения необоснованных операций на ЩЖ, которые могут ухудшать их качество жизни.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Был разработан метод дифференциальной диагностики неоплазий щитовидной железы с использованием молекулярно-генетических маркеров при неопределенных результатах цитологического исследования (Bethesda III-IV), либо при противоречивых данных, полученных в ходе ультразвукового, цитологического и гистологического анализов.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы с применением молекулярно-генетического метода исследования при получении неопределенных результатов цитологического исследования: III, IV, V классы по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

При данном способе анализ молекулярных маркеров позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определять тип злокачественного поражения и степень биологической агрессивности опухоли, что может определить окончательный объем операции. Так же метод повышает чувствительность и специфичность дооперационной диагностики и позволяет

сделать анализ более объективным и не зависящим от подготовки и опыта специалиста.

Разработан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19 г.).

### **Методология и методы исследования**

Проведено ретро- и проспективное исследование на базе кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2), основанное на результатах обследования и лечения пациентов с диагнозом узловой эутиреоидный зоб. В первая часть исследования посвящена результатам ретроспективного продольного нерандомизированного исследования. Вторая часть – ретро- и проспективное наблюдение у больных с узловым эутиреоидным зобом после хирургического лечения со сроком наблюдения в отдаленном периоде до 6 месяцев.

В ходе выполнения исследования применяли актуальные и современные лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с применением: критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При оценке методов диагностики узловых новообразований щитовидной железы выявлено, что при сравнении ультразвукового и гистологического метода исследования у части исследуемых УЗИ не позволило точно верифицировать характер новообразования щитовидной железы.

2. У пациентов с новообразованиями щитовидной железы отмечаются высокие показатели основных диагностических критериев молекулярно-генетического метода исследования, которые превосходят данные ультразвукового и цитологического исследования.

3. Для папиллярного и фолликулярного варианта папиллярного раков характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b, миРНК-31, миРНК-551b, при этом мутация V600E в гене BRAF при папиллярном или фолликулярном варианте папиллярного раке выявлялась практически в половине случаев, а содержание миРНК-221 было повышено при папиллярном раке, фолликулярном варианте папиллярного рака и онкоцитарном раке.

4. Показаниями к выполнению молекулярно-генетического исследования узловых новообразований щитовидной железы являются неопределенные результаты пункционной биопсии: III и IV классы по Bethesda, противоречивые результаты цитологического, ультразвукового исследований, на основании которых разработан и внедрен персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики с использованием молекулярно-генетического метода исследования узловых новообразований щитовидной железы

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

Степень достоверности проведенного исследования доказывается достаточным объемом проведенных клинических наблюдений (n=239), использованием надежных лабораторно-инструментальных и генетических методов обследования пациентов, а также обработкой полученных результатов общепринятыми методами статистического анализа с доверительным интервалом  $p < 0,5$ .

Материалы диссертации были представлены на IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2018» (Санкт-Петербург, 2018); на VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020» (Санкт-Петербург, 2020); на Мультидисциплинарном образовательном курсе с международным участием «Интервенциология

2024» (Сочи, 2024); на V Южно-Российском медицинском конгрессе (Краснодар, 2025).

Диссертация выполнена на базе кафедры хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, расположенной в ГБУЗ ККБ № 2. Протокол диссертационного исследования одобрен Независимым комитетом по этике протоколы от 10 ноября 2020 г. № 94. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры хирургии № 3, кафедры хирургии № 2, кафедры анестезиологии и реаниматологии, кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол от 20 января 2026 г.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (акт внедрения от 2025 г.).

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования, включая систематизацию и анализ научной литературы, оценку степени изученности проблемы, постановку цели и задач работы, а также подбор методологического инструментария, сборе данных 239 больных, выполнении интерпретации полученных данных. Автор самостоятельно проводил сбор биологического материала узла щитовидной железы, принимал участие в разработке способа дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы. В ходе исследования автором проведён статистический анализ, определены основные научные положения, обобщены результаты и разработаны практические рекомендации, изложенные в диссертации. Вместе с соавторами осуществил подготовку и публикацию научных статей, раскрывающих различные аспекты диссертационного исследования.

### **Публикации по теме исследования**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе издание, приравненное к ним – 1 патент.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация выполнена на 126 страницах, состоит из введения, 3 глав, содержащих обзор литературы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список, содержащего 35 отечественных и 145 иностранных источников. Диссертация имеет 32 таблицы, 18 рисунков, 6 формул и 2 приложения.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Узловые новообразования щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы занимают лидирующую позицию в структуре эндокринной патологии [124]. Узловые новообразования щитовидной железы являются ведущей тиреоидной патологией у взрослых [7, 147, 151]. Заболевания ЩЖ характеризуются значительным полиморфизмом – от субклинических форм без выраженной симптоматики до тяжелых патологий с стойкими нарушениями функции железы, ухудшающими качество жизни и влияющими на общий прогноз [130]. Наиболее частыми среди узловых заболеваний щитовидной железы являются [149, 164].

- доброкачественные невоспалительные новообразования;
- воспалительные заболевания ЩЖ;
- доброкачественные и злокачественные новообразования и др.

Преимущественное число узловых новообразований ЩЖ являются доброкачественными, злокачественные составляют лишь малую часть от всех узлов [146]. Также, довольно часто встречаются узловые новообразования ЩЖ без клинических проявлений дисфункции органа, так называемое «эутиреоидное состояние» [87]. Необходимо отметить, что в Российских рекомендациях ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узловых новообразований ЩЖ (2025), как и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению высокодифференцированного рака ЩЖ у взрослых (2024) системы описания узловых новообразований ЩЖ не применяются – приведена ультразвуковая семиотика подозрительного на злокачественную опухоль узла ЩЖ [27, 28].

Одной из наиболее значимых проблем современной эндокринной хирургии остаются вопросы диагностики и лечения узлового поражения ЩЖ [54, 115]. В клинической диагностике заболеваний, физикальное обследование исторически

являлось определяющим. Эволюция диагностических подходов привела к значительным изменениям в выявлении патологии щитовидной железы. Пальпаторное исследование шеи утратило роль ведущего метода исследования [126]. Ультразвуковое исследование стало золотым стандартом диагностики узловых новообразования щитовидной железы. Однако, метод также не лишен недостатков, т.к. напрямую зависит от врача ультразвуковой диагностики и его квалификации [48, 49].

Тиреоидная хирургия сопряжена определенными сложностями, несмотря на разработанность и постоянное усовершенствование методик операций на ЩЖ [152]. В 52 % случаев послеоперационных осложнений после хирургического вмешательства на ЩЖ, среди которых повреждение гортанного нерва с последующим развитием паралича и пареза мышц гортани (до 23 %), гипопаратиреоз (23-67 %), послеоперационные кровотечения (2-7 %) и т.д., что приводит к полной инвалидизации больного [48, 49]. Также, любое вмешательство на ЩЖ может привести к значительному ухудшению качества жизни пациента. Поэтому должны быть строго обоснованными как оперативное вмешательство, так и выбор оптимального объема операции [125].

На сегодня остается спорным и наиболее сложным вопрос об определении показаний к хирургическому вмешательству при выявлении злокачественной трансформации узлового новообразования ЩЖ либо подозрений на таковую [30, 106]. Существуют сторонники мнения, что при наличии любого узлового новообразования в ткани ЩЖ необходимо исключительно проведения оперативного лечения. Мотивом данного мнения является то, не всегда возможно полностью исключить злокачественную природу узлового новообразования ЩЖ, несмотря на существование значительного числа средств диагностики патоморфологии ЩЖ, включая ПТАБ под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) [42].

### **1.1.1 Эпидемиология**

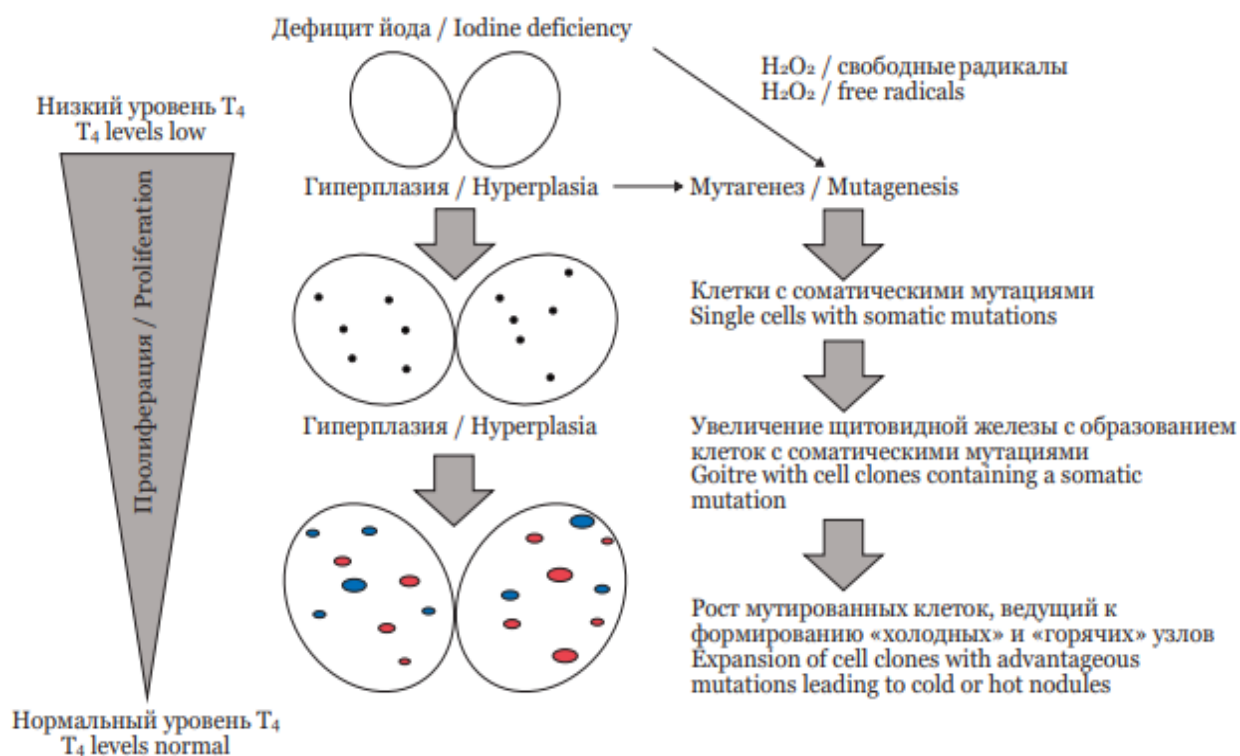
В структуре эндокринных заболеваний по частоте встречаемости патология ЩЖ наряду с сахарным диабетом, занимает лидирующие позиции [3, 25]. Согласно данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, в зависимости от региона России заболеваемость узлового поражения ЩЖ составляет от 5,2 до 70 % [12, 162]. У 5 % населения неэндемичных и у 15 % эндемичных стран мира диагностируют множественные узлы в ЩЖ [58, 95]. В России в зависимости от региона распространенность диффузно-узловой токсической зоба – от 2 до 5 %, ежегодная заболеваемость составляет на 100 000 населения в среднем 5-7 человек [2, 15]. В стране высокая частота встречаемости обусловлена тем, что практически вся территория России является зоной с мягко выраженным йодным дефицитом.

Выявляемость узлов в ЩЖ зависит также от метода исследования. Так, узлы обнаруживают при пальпации ЩЖ у 4-6 % населения в районах с достаточным содержанием йода в воде и пище [112]. Частота выявления при проведении УЗИ, не диагностированных ранее узлов ЩЖ у взрослых, составляет от 13 до 40 % [109]. Узловые поражения ЩЖ чаще обнаруживаются у женщин, чем у мужчин, и частота их увеличивается с возрастом. В структуре узловых новообразований эутиреоидный узловой зоб встречается до 80 %, фолликулярные доброкачественные новообразования – до 10-15 %, а рак ЩЖ – до 5 % [133]. В структуре эндокринной патологии новообразования ЩЖ по темпу прироста заболеваемости занимают одну из лидирующих позиций [77, 92].

### **1.1.2 Причины появления новообразований в области щитовидной железы и их категории**

Узловые новообразования ЩЖ представляют собой очаговую (узловую) гиперплазию и/или гипертрофию паренхимы железы, которую следует отличать

от очаговых зобных изменений без инкапсуляции [17, 98]. С позиций практической медицины узловые новообразования ЩЖ – это все новообразования, в том числе необязательно ведущие к увеличению объема органа или самой опухоли [103].



Синий цвет – гиперплазия клеток с соматическими мутациями;  
красный цвет – гиперфункционирующие узлы в щитовидной железе

Рисунок 1 – Этиопатогенез функциональной автономии щитовидной железы

Йодный дефицит индуцирует пролиферацию тиреоцитов с последующим накоплением соматических мутаций. Возникает клон автономно функционирующих клеток, обладающих повышенной гормонопродуцирующей и пролиферативной способностью, что приводит к развитию тиреотоксикоза (рисунок 1) [69, 105]. Функциональная автономия щитовидной железы в йоддефицитных регионах формируется в течение длительного времени и клинически проявляется преимущественно в преклонном возрасте [29, 62, 83]. При обнаружении множественных новообразований происходит значительное увеличение частоты выявления автономных узлов [71]. Дифференциальная

диагностика и тактика ведения узловых новообразований щитовидной железы с подозрением на функциональную автономию осуществляется на основании клинико-лабораторных данных [24, 69].

С целью достижения консенсуса в трактовках между врачами разных специальностей с учетом современных практических и научных данных происходят постоянные пересмотры классификационных и диагностических подходов к заболеваниям ЩЖ. Так до настоящего времени отсутствует единый подход к термину «узловой зоб» или узловые новообразования ЩЖ [11, 95, 149]. В МКБ-10 узловой зоб представлен в IV классе в рубриках [22]:

- E04.1 – «нетоксический одноузловой зоб»;
- E05.1 – «тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом»;
- E05.2 – «тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом».

Для определения риска злокачественности узлов щитовидной железы с помощью УЗИ разработана система TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems) [110]. Несмотря на существование нескольких модификаций TIRADS (ACR, EU, K-TIRADS), их ключевые принципы и клиническое применение схожи.

Выполнена оценка 5 ультразвуковых признаков (структура, форма и контуры, эхогенность, эхогенные очаги) по бальной системе для определения четких показаний к проведению пункционной биопсии, стратификация риска – от TR1 (доброкачественный) до TR5 (высокий риск рака) и определение тактики лечения (рисунок 2) [44].

В 2017 году Американский колледж радиологии (ACR) представил обновленную систему Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) [44].

В некоторых странах используются собственные системы описания результатов тонкоигольной аспирационной биопсии: Великобритания (the UK system, UK Royal College of Pathologists), Япония (the Japan system, Japan Thyroid Association), Италия (the Italian system, Italian Societies of Endocrinology, the Italian Society for Anatomic Pathology and Cytology совместно с Italian Division of the International Academy of Pathology). Однако, Всемирная организация

здравоохранения (ВОЗ) рекомендует Bethesda System, как универсальный стандарт для минимизации диагностических разночтений [68], которая в 2017 г. пересмотрена [50].

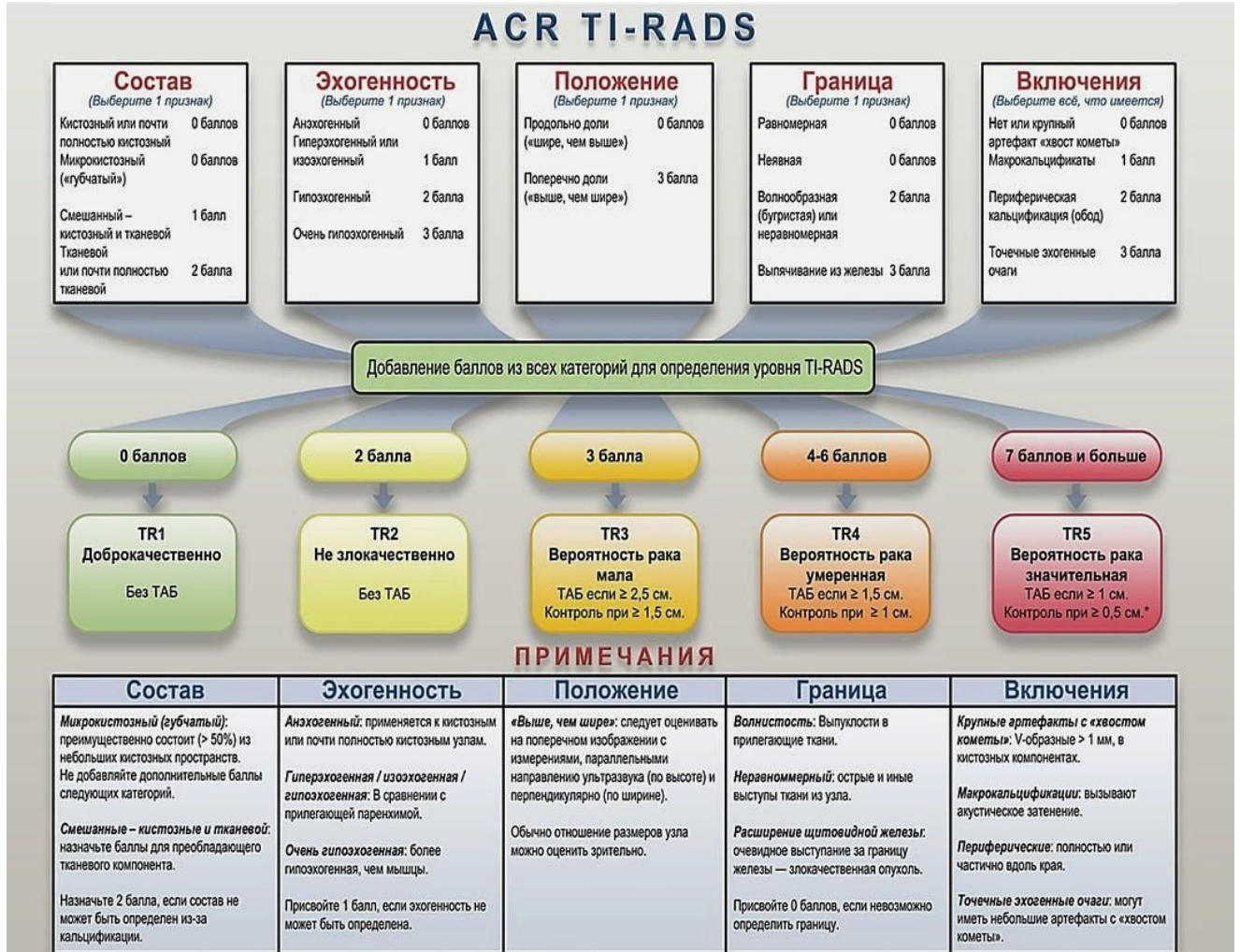


Рисунок 2 – Классификация TIRADS и рекомендации к ее использованию (ACR TI-RADS) 2017 год

Внедрение стандартизированной классификации Bethesda (TBSRTC) позволило повысить чувствительность пункционной биопсии, увеличить специфичность, снизить частоту неинформативных результатов, унифицировать терминологию между медицинскими учреждениями. Существуют диагностические сложности при неопределенных результатах пункционной биопсии (Bethesda III-IV).

От 35 до 45 % пункционных заключений ЩЖ являются неопределенными за счет низкой информативности материала или неясной цитологической картиной – Bethesda III-IV [67, 122].

Начиная с 2015 года, на территории РФ начинают использовать классификацию Bethesda, введённую для стандартизации медицинских показателей [28]. Но в 15 % случаев существует вероятность неинформативности результатов ПТАБ, требующая повторной биопсии [24, 81]. В пересмотре ВОЗ 2022 года выделена отдельная категория: «инкапсулированные опухоли фолликулярного строения с неопределенным злокачественным потенциалом» (Encapsulated Follicular-Patterned Thyroid Tumors) [124].

### 1.1.3 Патогенез

В современной клинической практике под термином «узел» ЩЖ подразумевается новообразование любого размера, которое определяется пальпаторно и/или с помощью любого визуализирующего исследования [43, 103]. Патогенез узловых новообразований ЩЖ до конца не изучен. При эндемической и спорадической формах заболевания весьма спорным остается вопрос об общности патогенетических механизмов [102]. Общепринятой является точка зрения, что дефекты метаболизма йода и его дефицит приводят к значительному снижению концентрации в крови тиреоидных гормонов, в связи с чем компенсаторно увеличивается количество тиреоцитов, что именуется «зобогенным эффектом» [101, 119].

Хронический йодный дефицит являются факторами развития диффузного зоба, за счет компенсаторной гиперплазии тиреоцитов; узлового/многоузлового зобу за счет клональная пролиферация клеток с активирующими мутациями; тиреотоксикоза с развитием функциональной автономии «горячих» узлов; физической и умственной отсталости у детей, не вынашивания беременности и др.

Однако, аутоиммунные заболевания ЩЖ (диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит (АИТ)) при избыточном потреблении йода так же возможны [180]. Аутоиммунные механизмы – ключевое звено патогенеза тиреоидных заболеваний [56, 155]. В 1980 г. исследователи выявили уникальную популяцию IgG-антител, обладающих стимулирующим действием на пролиферацию тиреоцитов без влияния на синтез тиреоидных гормонов [160].

Генетические факторы имеют ведущее значение в развитии очаговых новообразований щитовидной железы [94]. Согласно Российским клиническим рекомендациям (2017), особое внимание уделяется определению генетических маркеров, таких как BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR- $\alpha$ , TERT, которые могут иметь ведущую роль в дифференциальной диагностике узловых новообразований с Bethesda III-V по данным цитологического заключения [9]. Согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (ATA, 2015) и Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2016), при неопределенных результатах тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) щитовидной железы (категории Bethesda III и IV) может быть рассмотрено *молекулярно-генетическое тестирование* для уточнения риска злокачественности и определения дальнейшей тактики ведения пациента [95, 96].

Несмотря на рекомендации ATA и AACE о возможном использовании молекулярных тестов при неопределенных результатах ТАБ (Bethesda III-V), их долгосрочная клиническая польза и влияние на исходы остаются предметом дискуссий. По данным Wei X. et al. молекулярные тесты изменили тактику лишь у 7,2+8,4 % больных [41, 70, 113, 154, 171].

## 1.2 Методы диагностики

Современная диагностика заболеваний щитовидной железы действительно активно развивается, и наряду с традиционными методами (УЗИ, ТАБ) внедряются новые технологии такие, как 3D-ангиография, компьютерная

томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и усовершенствованные ультразвуковые методики [95, 96]. Несмотря на высокую информативность современных методов диагностики заболеваний щитовидной железы, их высокая стоимость и ограниченная доступность (особенно в регионах и небольших медицинских центрах) остаются ключевыми проблемами [80,89].

Следует отметить, что контрастирование при КТ щитовидной железы имеет ограниченную ценность, а в некоторых случаях даже противопоказано, тогда как МРТ в ряде ситуаций превосходит КТ по информативности [75]. Однако, по данным ряда зарубежных авторов МРТ щитовидной железы – это метод «второго линии», который применяется при не информативности других исследований [36]. Некоторые авторы указывают на возможность выполнения МРТ в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы [158].

### **1.2.1 Ультразвуковая диагностика**

В конце 1960-х годов в качестве диагностического инструмента в клиническую практику было внедрено УЗИ щитовидной железы. Измерять размеры ЩЖ, а также определять различия между жидкостными и солидными поражениями позволил А режим сканирования железы. В-режим был впервые описан Fugimoto A. и соавт., в 1967 году, что позволило возможно выявлять узловые новообразования в ЩЖ [166]. Еще более точно измерять объем железы и дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы позволило появление В 1988 году был предложен режим Доплера, который позволил исследовать кровеносные сосуды ЩЖ [73, 169, 170].

Основным неинвазивным методом диагностики узловых новообразований ЩЖ в настоящее время остается УЗ-диагностика. Метод позволяет обнаружить сомнительные эхографические признаки опухолевого поражения ткани ЩЖ. В протокол ультразвукового исследования щитовидной железы входит оценка

размеров, локализации и эхографических особенностей выявленного новообразования. Система TIRADS является ключевым инструментом для стандартизированной ультразвуковой оценки узлов щитовидной железы и определения показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии. Она помогает минимизировать субъективность при интерпретации УЗ-данных и оптимизировать дальнейшую диагностику (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические рекомендации Европейской тиреологической ассоциации по узлам щитовидной железы

Категория	Значение	Риск малигнизации, %
EU-TIRADS 1: Норма	Нет узелков	нет
EU-TIRADS 2: Доброкачественный	Включает 2 категории узлов: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они переквалифицируются в категорию низкого риска. Тонкоигольная аспирационная биопсия не показана, но может быть выполнена в лечебных целях	≈0
EU-TIRADS 3: Низкий риск	Новообразования изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Тонкоигольная аспирационная биопсия показана при узлах размером $\geq 1$ см;	2-4
EU-TIRADS 4: Средний риск	Новообразования умеренно гипоэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Основное различие между низким и средним риском заключается в эхогенности солидных участков узла. В случае гетерогенности узла наличие любого гипоэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска. Тонкоигольная аспирационная биопсия показана при узлах размером $\geq 1$ см	6-17

Продолжение таблицы 1

Категория	Значение	Риск малигнизации, %
EU-TIRADS 5: Высокий риск	Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»). Тонкоигольная аспирационная биопсия показана при узлах размером $\geq 1$ см. Если узел размером $< 1$ см и нет изменений со стороны регионарных лимфатических узлов, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 6 мес.	26-87

В современных условиях в клинической практике с целью достижения высокой диагностической точности используют соноэластографию и УЗИ с контрастным усилением [10]. Регулярные профилактические ультразвуковые осмотры ЩЖ у населения увеличивают вероятность обнаружения узловых новообразований ЩЖ до 40 % [174]. Контрастное усиление обеспечивает получение дополнительных характеристик для диагностики злокачественных опухолей ЩЖ. Соноэластография представляет собой высокоинформативный и неинвазивный метод УЗИ, который позволяет подтвердить наличие узлового новообразования ЩЖ, определить его границы, а также выявить ранние стадии рака ЩЖ, что повышает качество хирургического лечения, что особенно важно при проведении субтотальной тиреоидэктомии [4, 108, 173].

Соноэластография определяет «жесткость» узла, которую невозможно определить в В-режиме [167, 172]. На доброкачественность узлового новообразования ЩЖ указывают изоэхогенная или губчатая УЗ-картина, а также четкие границы узла [84].

Rago T. и соавт., в 2007 году была впервые доказана эффективность эластографии в диагностике очаговой патологии ЩЖ, где чувствительность

составила 97%, а специфичность 100 % [85]. Уже к 2010 г. началось широкое внедрение в медицинскую практику ультразвуковой эластографии. Однако, ввиду новизны, различных алгоритмов и технологий реализации метод все еще требует дополнительного изучения [79]. В связи с этим УЗИ с последующим цитологическим исследованием пунктата ЩЖ – ПТАБ позволяет не только распознать доброкачественность или злокачественность процесса, но и уточнить гистогенетическую принадлежность новообразования органа [168].

### 1.2.2 Цитологическая диагностика

Пунктаты, полученные под контролем УЗИ при ПТАБ, подлежат цитологическому исследованию, с целью верификации патологического процесса и проведению дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями, от чего зависит дальнейшая тактика лечения [35,80, 88, 159]. Несмотря на то, что в рутинной диагностике новообразований ЩЖ ПТАБ является наиболее точным методом диагностики, метод имеет свои недостатки [136, 156, 179]. При проведении ПТАБ для взятия биоптатов рекомендуются следующие области: большие узлы (не центральная зона, а периферийная часть узла), сложные или кистозные новообразования [51, 88].

В настоящее время основным способом дооперационной диагностики узлов ЩЖ, определяющим необходимость хирургического лечения, остается ПТАБ с последующим цитологическим исследованием полученных препаратов. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы (2024), показания для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии четко определены:

1. узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 2 – пункционная биопсия не показана;
2. узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 3, равные или превышающие 2,0 см в диаметре;

3. узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 4, равные или превышающие 1,5 см в 16 диаметре;

4. узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 5, равные или превышающие 1,0 см в диаметре;

5. узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 5 или других категорий EU-TIRADS размером <1 см при наличии следующих факторов:

а) концентрация базального кальцитонина выше гендерных референсных значений; б) о наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов; в) о облучение головы и шеи в анамнезе; г) о семейный анамнез МРЩЖ; д) о паралич голосовой складки; о пациенты моложе 18 лет; е) для определения объема операции при наличии узла в контралатеральной доле.

Повторное проведение ПТАБ рекомендуется пациентам с заключением «неинформативный материал» (таблица 2) [33, 153].

Таблица 2 – Клинические рекомендации, соответствующие основным диагностическим категориям

Категория диагностирования	Риск недоброкачественности (%)	Клинические рекомендации
Неудовлетворительные образцы	1-4 %	повторение пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии с УЗ-контролем
Доброкачественные изменения	0-3 %	клиническое наблюдение
Фолликулярное поражение неопределенного генеза	5-15 %	повторение пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии с УЗ-контролем
Фолликулярная неоплазия	15-30 %	гемитиреоидэктомия
Подозрение на малигнизацию	60-70 %	гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия
Злокачественные изменения	97-99 %	тиреоидэктомия

Разработка современных клинических рекомендаций диагностики новообразований ЩЖ основана на межклиническом подходе посредством сопоставления данных клинического, цитологического и гистологического и иных видов исследований [144].

### **1.3 Молекулярно-генетические методы диагностики новообразований щитовидной железы**

Первые сообщения об обнаружении специфических маркёров новообразований ЩЖ, в частности папиллярного рака начали появляться лишь 15-20 лет назад [6, 16, 37, 53, 63]. Существует так называемая «мутационная теория» возникновения рака, которая была предложена впервые Boveri Т. в 1914 г. Теория опиралась на цитогенетические исследования нарушения хромосомного аппарата опухолевых клеток. За десятки лет накоплено большое число новых фактов, которые подтверждают мутационную природу развития злокачественных опухолей. Таким образом поиск молекулярных маркеров внутри опухолей является перспективной высокоинформативной диагностической методикой [135].

При злокачественных новообразованиях щитовидной железы ключевую роль играют мутации в сигнальных путях MAPK и PI3K/Akt/mTOR, которые регулируют пролиферацию, выживаемость и дифференцировку клеток (рисунок 3) [20, 100, 141].

Наиболее значимыми молекулярными событиями, активирующими MAPK-путь в раке щитовидной железы, являются мутации в генах внутриклеточных сигнальных молекул (BRAF, RAS) и активирующие перестройки/мутации генов рецепторов (RET, NTRK, ALK). [90]. Гены семейства RAS (HRAS, KRAS и NRAS) кодируют G-белки, относящиеся к малым GTP-азам. Эти белки играют ключевую роль в передаче сигналов от рецепторов факторов роста (например,

EGFR, RET) к внутриклеточным каскадам, включая MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) и PI3K/Akt/mTOR пути [90, 100, 128].

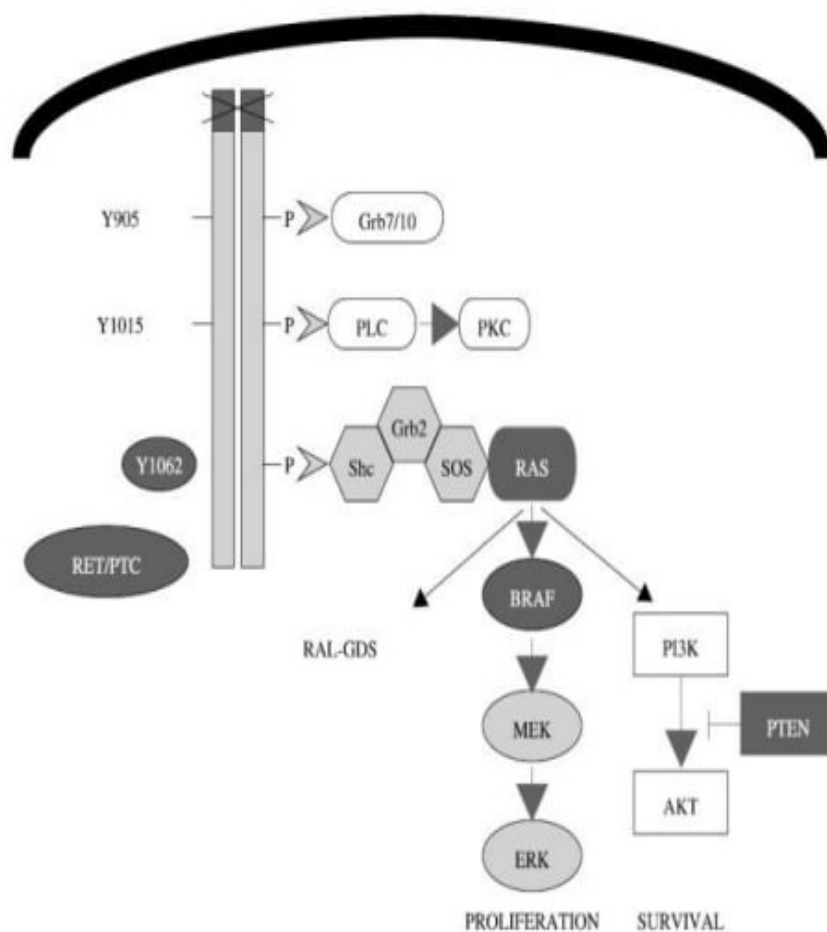


Рисунок 3 – MAPK-киназный каскад, запускаемый мутациями RET/PTC, или BRAF, или RAS

Изменение активности генов, таких как BRAF и членов семейства RAS (например, KRAS, NRAS, HRAS), часто приводит к активации сигнальных путей, которые регулируют клеточную пролиферацию и апоптоз [1, 47, 64, 82, 143].

### 1.3.1 Мутации гена BRAF

При раке ЩЖ, в основных генах регуляторах, зачастую происходят хромосомные перестройки и точечные мутации [46, 59, 64, 66, 121, 142]. BRAF-

мутации характерны исключительно для папиллярного и анапластического рака ЩЖ [61, 64, 78, 107].

На сегодняшний день BRAF-мутация рассматривается как важный прогностический маркер при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ), особенно в контексте метастазирования в центральные лимфоузлы шеи (уровень VI) и более агрессивного течения болезни [38, 150]. Наличие BRAF<sup>V600E</sup>-мутации ассоциируется с негативным прогнозом при ПРЩЖ, особенно в сочетании с другими молекулярными и клинико-патологическими факторами [129, 132]. BRAF<sup>V600E</sup>-мутация является независимым признаком оккультных карцином в контралатеральной доле щитовидной железы [131, 137].

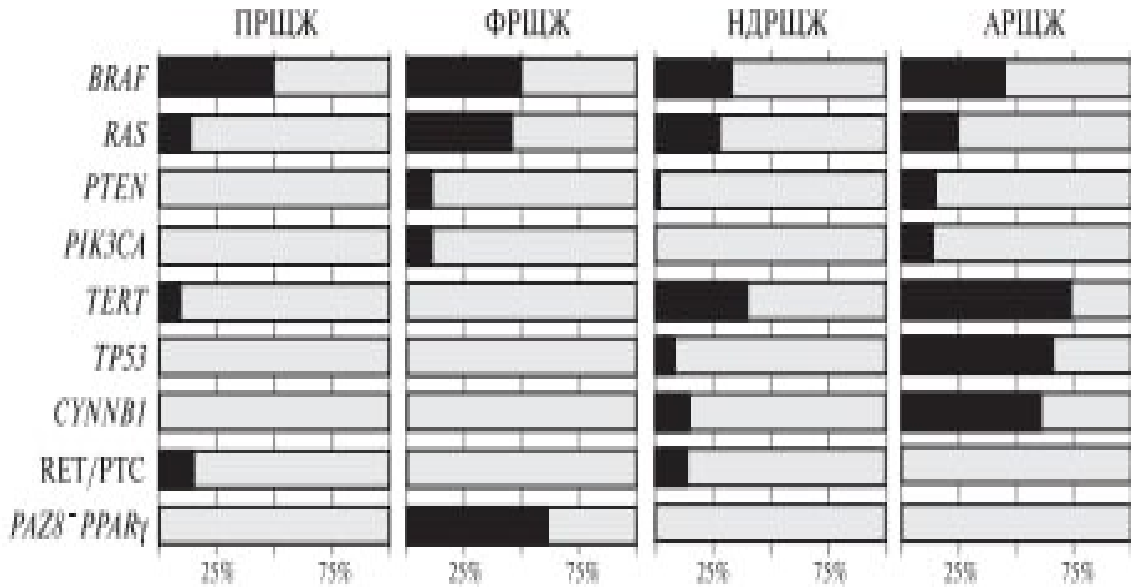
В 2017 году в исследовании Vuong H. G. и соавт., при анализе BRAF-мутации у больных с раком ЩЖ отмечается высокий риск рецидива заболевания [39]. Европейская тиреоидологическая ассоциация (ETA, 2016) рекомендует молекулярно-генетическое исследование при неопределенных результатах тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) для выявления мутаций BRAF и RET/PTC, а также PAX8/RRARG [86].

### 1.3.2 Мутации генов семейства RAS

Второе место по частоте встречаемости в образцах ПТАБ у больных злокачественными новообразованиями ЩЖ занимают мутации генов семейства RAS (рисунок 4) [117]. Драйверные точковые мутации в генах RAS зачастую затрагивают кодоны 12, 10 и 61 [55, 134, 177].

Существует понятие о взаимоисключаемости мутаций. В частности, в папиллярном раке щитовидной железы точечные мутации RAS (HRAS, NRAS, KRAS) практически никогда не встречаются одновременно с мутацией BRAF<sup>V600E</sup>, с перестройками RET/PTC и фьюжн-генами NTRK (TRK), в фолликулярном раке щитовидной железы RAS-мутация (включая KRAS и NRAS) исключают наличие

перестройки  $PAX8-PPAR\gamma$  и других RAS-мутаций (т.е. разные подтипы RAS-мутаций также взаимно исключают друг друга) [97, 99, 100, 178].



ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы, ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы, ПЩЖ НДРЩЖ – низкодифференцированный рак щитовидной железы, АРЩЖ – анапластический рак щитовидной железы

Рисунок 4 – Частота мутаций при различных типах рака щитовидной железы

Было установлено, что частота выявления мутаций RAS составила 26 % (54/207) при фолликулярных аденомах ЩЖ, 40 % при фолликулярном раке ЩЖ, 11% при папиллярном раке ЩЖ, 33 % при низкодифференцированном раке ЩЖ и 53% при анапластическом раке ЩЖ. Анапластический (недифференцированный) и низкодифференцированный рак ЩЖ характеризуются высокой частотой сочетанных мутаций, что резко отличает их от дифференцированных форм (папиллярного и фолликулярного рака) (рисунок 5) [19].



ФВПРЩЖ – фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы;  
 КТ – классический тип; ЦКТ – цилиндроклеточный тип

Рисунок 5 – Последовательная модель прогрессии рака щитовидной железы

### 1.3.3 Микро-РНК в диагностике новообразований щитовидной железы

МикроРНК (миРНК) – это малые не кодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК являются одним из перспективных молекулярных маркеров [163]. В раке щитовидной железы они играют двойственную роль:

онкогенные микроРНК (146b, 221/222, 21, 155 и др.) – усиливают пролиферацию, инвазию и метастазирование, а супрессорные микроРНК (34a, 200C, 101 и др.) – подавляют рост опухоли и апоптоз [157]. При опухолевой трансформации клеток всегда происходит дисрегуляция экспрессии микроРНК, что проявляется повышением уровня онкогенных микроРНК, и снижением супрессорных микроРНК. Эти изменения можно обнаружить еще до морфологических признаков малигнизации и сохраняются в плазме, моче, слюне даже после длительного хранения, что делает микроРНК перспективными для ранней диагностики [93, 138].

Современные исследования выделяют два ключевых паттерна экспрессии микро-РНК, общих для папиллярного и фолликулярного рака [139]. При фолликулярном раке ЩЖ отмечается повышение уровня экспрессии микро-РНК-515 и снижается уровень экспрессии микро-РНК-1247 [18]. Li M. и соавт. выявили значимое повышение четырех микроРНК (25-3p, 451a, 140-3p и let-7i) в плазме крови пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы по сравнению с доброкачественными узлами. Исследование Li M. et al. подтверждает, что miR-451a и miR-25-3p – перспективные неинвазивные биомаркеры ПРЩЖ [82].

Исследование Yoruker E. E. (2016) с участием 86 пациентов (55 с папиллярным раком ЩЖ, 31 с многоузловым зобом) выявило повышение онкогенных микро-РНК 222, -31, -151-5p и let-7i и снижение супрессорной микро-РНК-21 при папиллярном раке, отсутствующие в доброкачественных опухолях. В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня экспрессии микроРНК-221/222 в группе с папиллярным раком, что является маркером радикальности операции [82].

В России разработаны инновационные тест-системы для диагностики рака щитовидной железы на базе Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН (Новосибирск). Эти диагностические тесты включают анализ экспрессии микроРНК, определение уровня онкогена HMGA2, выявление мутаций в гене BRAF (включая V600E) [18]. Данные молекулярные панели обеспечивают дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей

на дооперационном этапе. Согласно данным исследований, проведенных Titov S. E. и соавторами, применение указанных панелей позволило выявить следующие закономерности: при папиллярной карциноме щитовидной железы наблюдается статистически значимое повышение экспрессии микроРНК-221, -222 и -146b, в то время как для медуллярной карциномы щитовидной железы характерна гиперэкспрессия микроРНК-375, что позволяет рассматривать данный маркер в качестве диагностического критерия [74].

На основе обзора современных данных в литературе подчеркивается, что тиреоидная хирургия, несмотря на разработанность методик, сопряжена с высоким риском осложнений: повреждение гортанных нервов (до 23 %), гипопаратиреоз (23-67 %), послеоперационные кровотечения (2-7 %). В связи с этим особую значимость приобретает строгое обоснование показаний к оперативному вмешательству и выбору оптимального объема операции. Детально проанализирована эволюция методов визуализации: от пальпации и А-режима сканирования до современных высокотехнологичных методик (3D-ангиография, КТ, МРТ, соноэластография, УЗИ с контрастным усилением). Подчеркнуто, что «золотым стандартом» остается УЗИ в комплексе с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) под контролем УЗИ. Однако, одним из существенных ограничений тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) остается частота неинформативных и неопределенных результатов. Принадлежность пункционного образца к первой категории (недиагностический / неудовлетворительный материал) согласно классификации Bethesda не позволяет верифицировать патологический процесс. Частота неинформативных пункций варьирует от 5 % до 12 % в зависимости от медицинского учреждения и квалификации специалиста. Даже при условии адекватного забора материала до 30 % случаев не поддаются однозначной интерпретации ввиду недостаточности цитологических критериев для дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей.

Таким образом, накопленный за последние десятилетия опыт диагностики и лечения новообразований щитовидной железы свидетельствует о возможности

успешного применения молекулярно-генетических технологий у данной категории пациентов с целью снижения частоты диагностических ошибок и, как следствие, уменьшения количества необоснованных хирургических вмешательств, уменьшения послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни. Интеграция молекулярных методов в существующий диагностический алгоритм представляется наиболее перспективным направлением повышения эффективности лечения и диагностики пациентов с узловой патологией щитовидной железы.

**ГЛАВА 2****МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование было выполнено в период 2020-2023 гг. на клинической базе кафедры общей хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, расположенной в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2) В диссертационной работе проанализированы результаты обследования и лечения 239 пациентов с диагнозом узловой эутиреоидный зоб. Все участники исследования предоставили информированное добровольное согласие на включение в научную работу.

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с применяемыми методами исследования биоптатов щитовидной железы:

- **1-группа** (n=167) – пациенты с узловым эутиреоидным зобом, обследованные с использованием стандартных ультразвуковых и цитологических методов;
- **2-группа** (n=72) – пациенты с аналогичным диагнозом, дополнительно обследованные с применением молекулярно-генетического анализа.

В первая часть исследования посвящена результатам ретро- и проспективного продольного нерандомизированного исследования. Вторая часть – проспективное наблюдение у больных с узловым эутиреоидным зобом после хирургического лечения со сроком наблюдения в отдаленном периоде до 6 месяцев.

**Предмет исследования:** оценка качества диагностики у больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы.

**Объект исследования:** пациенты с верифицированным диагнозом – узловой эутиреоидный зоб.

**Методы исследования** – лабораторный, инструментальный и статистический, генетический.

Исследуемая группа состояла из 197 женщин и 42 мужчин. Медиана возраста женщин – 45 [30; 58], медиана возраста мужчин – 46 [31; 61] ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Состав исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=167)	Группа 2 (n=72)	Уровень знач. – p
Пол, м/ж	27/140	15/57	p=0,385
Медиана возраста	46 [31;60]	44 [29;56]	p=0,243
Медиана давности заболевания, мес.	5 [3;14]	6 [3;11]	p=0,377

В таблице 4 нами представлено распределение пациентов согласно возрастным группам.

Таблица 4 – Возрастная характеристика пациентов

Возраст	Абс. число больных	%
18-25 лет	33	14
26-40 лет	70	29
41-60 лет	86	36
61-70 лет	36	15
старше 70 лет	14	6

Медиана возраста больных в исследовании составила 45 [30;58]. Стоит отметить, что преобладающее число больных находилось в возрастной группе от 40 до 60 лет.

## 2.1 Критерии включения, не включения и исключения пациентов в исследовании

### Критерии включения в исследование:

1. Больные в возрасте от 18 до 82 лет с диагнозом одноузловой эутиреоидный зоб и цитологическим заключением по Bethesda II-IV.

### Критерии не включения:

1. Наличие злокачественного заключения (Bethesda V) по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии;

2. Наличие множественных узловых новообразований щитовидной железы;

3. Больные с узловым эутиреоидным зобом младше 18 лет;

4. Отсутствие возможности наблюдения в отдаленном периоде.

### Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании или отсутствие подписанного информированного согласия.

## 2.2 Характеристика обследованных больных

Распределение коморбидной патологии в исследуемых группах отражено в таблице 5.

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=167)	Группа 2 (n=72)	Уровень знач. – p
Сердечно-сосудистые заболевания	58 (35%)	22 (31%)	p=0,530
Заболевания желудочно-кишечного тракта	52 (31%)	25 (35%)	p=0,586
Мочеполовая система	4 (2%)	4 (6%)	p=0,482

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа 1 (n=167)	Группа 2 (n=72)	Уровень знач. – p
Эндокринная система	74 (44%)	35 (49%)	p=0,540
Дыхательная системы	6 (4%)	2 (3%)	p=0,998
Нервная система	12 (7%)	7 (10%)	p=0,686

Примечание – абс. – абсолютное число исследуемых больных.

При сравнительной оценке частоты коморбидных состояний статистически значимых межгрупповых различий установлено не было. У 109 больных (46 %) были обнаружены заболевания эндокринной системы, у 157 (65,7 %) были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, у 19 (7,9 %) заболевания нервной системы, у 8 (3,3 %) заболевания нервной и мочеполовой системы.

### 2.3 Основные методы лабораторных и инструментальных обследований

Основными методами исследования пациентов являлись:

- осмотр;
- ТТГ, Т4, Т3, клинический анализ крови;
- УЗИ области шеи;
- ПТАБ щитовидной железы.

Во 2 группе пациентов применялся молекулярно-генетический метод исследования биологического материала узла ЩЖ: выявляли микроРНК: -146b, -221, -31, -375, -551b. Детекцию миРНК осуществляли с помощью проведения реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ПЦР-РВ). Для выявления зрелых миРНК использовали метод stem-loop ОТ-ПЦР. Нормализацию проводили на геометрическое среднее содержания трех микроРНК: -29b, -23a и -197; все образцы анализировались на

наличие мутации V600E в гене BRAF; осуществляли полуколичественную оценку содержания матричных РНК генов *HMGA2* и *GCM2* методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ); отношение митохондриальной и ядерной ДНК определяли с помощью ПЦР-РВ, используя метод  $2^{-\Delta Cq}$ .

## 2.4 Тонкоигольная аспирационная биопсия

Для выполнения ПТАБ показаниями выступали наличие узла ЩЖ размером 1 см и более, а также менее 1 см в случае наличия клинических или ультразвукографических признаков, позволяющих предположить злокачественный характер новообразования.

### *Методика выполнения ПТАБ*

Процедуру ПТАБ обычно выполняли без обезболивания под УЗ-контролем, как в момент проведения пункции, так и во время аспирации материала узла ЩЖ. Цитологическое исследование проводили методом световой микроскопии. Оценка результатов цитологических исследований проводилась с учетом классификации Bethesda. Для комплексной оценки информативности цитологического метода были рассчитаны следующие диагностические показатели:

1. Чувствительность – способность метода правильно идентифицировать пациентов с заболеванием. Показатель направлен на минимизацию ложноотрицательных заключений и определяется по формуле (1):

$$Se = \frac{TP}{TP+FN} \times 100\%, \quad (1)$$

2. Специфичность – способность метода корректно выявлять здоровых лиц. Показатель направлен на снижение частоты ложноположительных результатов и определяется по формуле (2):

$$Sp = \frac{41}{TN+FP} \times 100\% \quad (2)$$

3. Прогностическая ценность положительного результата (PPV): определяет вероятность наличия заболевания при положительном тесте и определяется по формуле (3):

$$PPV = \frac{TP}{TP+FP} \times 100\% \quad (3)$$

4. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) определяет вероятность отсутствия заболевания при отрицательном тесте и определяется по формуле (4):

$$NPV = \frac{TN}{TN+FN} \times 100\% \quad (4)$$

5. Общая диагностическая точность (Accuracy): определяет долю правильных диагнозов среди всех исследований и определяется по формуле (5):

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+FP+TN+FN} \times 100\% \quad (5)$$

где *TP (True Positive)* – истинно положительные;

*FP (False Positive)* – ложно положительные;

*TN (True Negative)* – истинно отрицательные;

*FN (False Negative)* – ложно отрицательные.

## 2.5 Генетическое исследование микроРНК

### ***Выделение и анализ микроРНК***

Методика выделения и анализа микроРНК включает несколько этапов (рисунок 6):

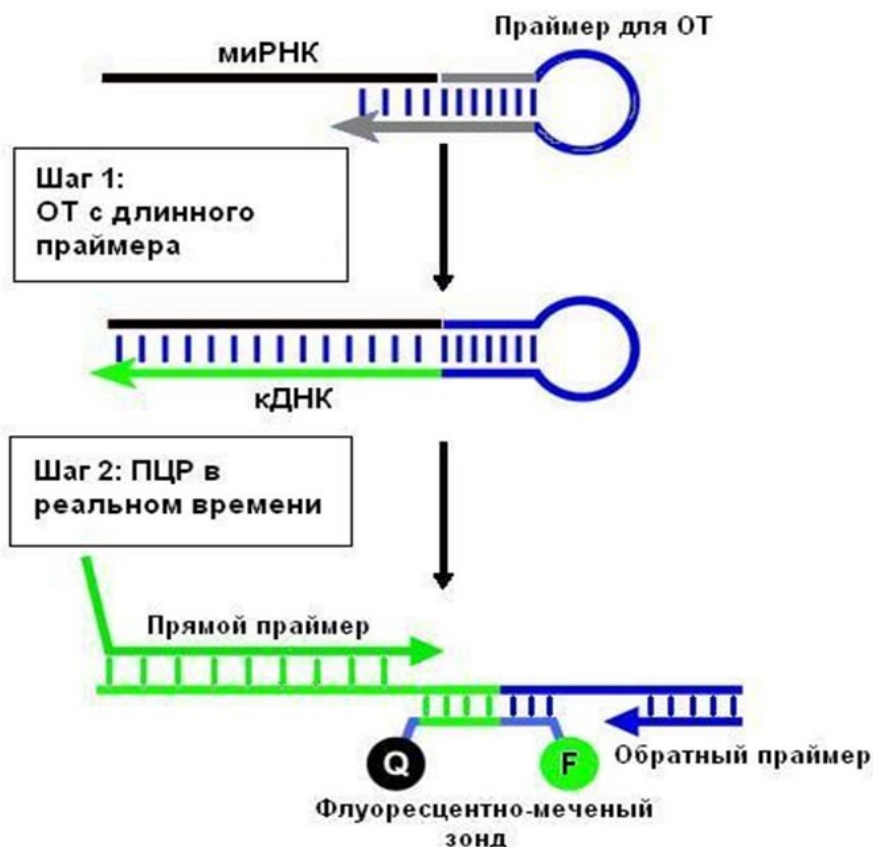


Рисунок 6 – Схема детекции микроРНК с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в проведенном исследовании

1. **Подготовка образца:** к 100 мкл исследуемой плазмы добавляли 400 мкл лизирующего буфера (состав: 4М гуанидин изотиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,3 % саркозил, 3 % дитиотреитол), далее 10 мкл магнитного сорбента и 0,5 мкг транспортной РНК (тРНК) в качестве носителя.

2. **Лизис и гомогенизация** – инкубировали полученные образцы в термошейкере при температуре 65°C со скоростью 1300 об/мин в течение 10 минут.

3. **Осаждение нуклеиновых кислот** – центрифугировали в течение 2 минут при 10,000 g, далее добавляли равный объем изопропанола и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем повторно центрифугировали в течение 10 минут при 12,000 g.

4. **Очистка осадка** – удаляли супернатант, проводили последовательную промывку осадка 500 мкл 70 % этанола и 300 мкл ацетона.

5. **Элюция РНК** – к осадку добавляли 200 мкл элюирующего буфера, ресуспендировали на вортексе, повторно проводили инкубацию в термошейкере при температуре 65°C, 1300 об/мин в течении 5 минут.

6. **Стабилизация РНК** – осуществляли перенос супернатанта в чистые пробирки, добавляли ингибитор РНКаз Ribolock до конечной концентрации 1 ед/мкл.

7. **Анализ микроРНК**, включал реакцию обратной транскрипции с использованием модифицированных шпилечных праймеров (по методу Chen et al., 2005), с последующей детекцией полученной мидНК с помощью ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ).

#### ***Реализация количественной ПЦР в режиме реального времени***

Количественная амплификация нуклеиновых кислот проводилась на амплификаторе CFX96 (*Bio-Rad Laboratories, США*) с применением лиофилизированных реакционных смесей «Мастер-микс ПЦР» (*АО «Вектор-Бест»*). Условия амплификации включали:

- инициальную денатурацию при 94°C в течение 2 минут;
- 50 циклов амплификации по следующему протоколу:
  - денатурация – 94°C, 10 секунд;
  - гибридизация праймеров и элонгация – 60°C, 20 секунд.

Анализ выполняли в одной технической повторности для каждого биологического образца. Количественную оценку уровня экспрессии микроРНК нормировали относительно референсной миРНК с использованием метода  $2^{-\Delta C_q}$  (*Livak & Schmittgen, 2001*). Расчет относительной концентрации ( $C_{отн}$ ) проводили по формуле (6):

$$C_{отн} = \frac{(1+E_{miR})^{Ct,miR}}{(1+E_{реф})^{Ct,реф}} \quad (6)$$

где  $E_{miR}$  и  $E_{реф}$  – эффективности амплификации целевой и референсной миРНК соответственно;

$Ct,miR$  и  $Ct,реф$  – пороговые циклы детекции.

*Алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной и паращитовидных желез*

Использован метод классификации, описанный Титовым и соавторами [5], схема представлена на рисунке 7.

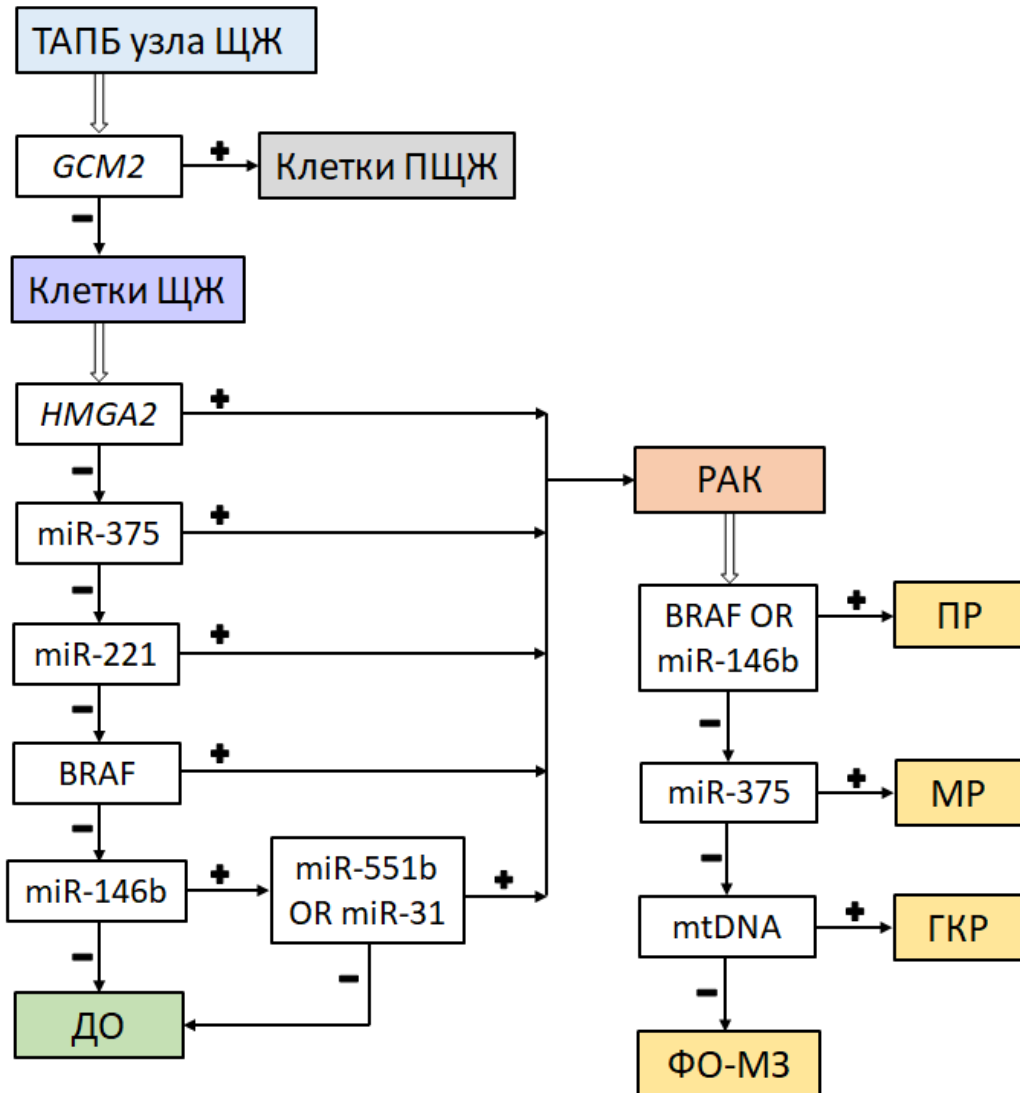


Рисунок 7 – Алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной и паращитовидных желез

Таким образом, данный классификатор позволяет распределить все цитологические образцы на следующие группы:

- Доброкачественные новообразования, которые включают доброкачественные новообразования (зоб, АИТ) без маркеров опухолевого поражения;
- Группа ФОБМЗ (фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности), состоит из фолликулярных опухолей без молекулярных маркеров злокачественности. При сравнении с гистологической классификацией, в группу ФОБМЗ входят фолликулярные аденомы с некоторым количеством фолликулярных раков, для которых не было обнаружено молекулярных маркеров злокачественности;
- Группа ФОМЗ (фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности) состоит из фолликулярных опухолей, у которых были выявлены молекулярные маркеры злокачественности раков. Гистологически группа ФОМЗ состоит из фолликулярных раков, части фолликулярных вариантов папиллярного рака и небольшого количества фолликулярных аденом, для которых были выявлены молекулярные маркеры злокачественности;
- Злокачественные новообразования подразделяются на следующие основные типы: папиллярный рак (ПР), медуллярный рак (МР), гюртлеклеточный рак (ГР), также известный как онкоцитарный рак (ОР). Анапластические и низкодифференцированные карциномы не выделяются как отдельные категории в данной системе классификации, при идентификации данных форм злокачественного процесса они попадают в категорию ФОМЗ или ПР в зависимости от молекулярно-генетического профиля.

## **2.6 Методы изучения качества жизни и отдаленных результатов лечения**

В рамках диссертационного исследования был использован краткий опросник оценки здоровья SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey), являющийся стандартизированным инструментом для комплексной оценки качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) (приложение Б). Оценкой

показателей качества жизни проводилась в предоперационном периоде, ранний и отдаленном послеоперационном периоде (спустя 4 недели, 3 и 6 месяцев после вмешательства). Качество жизни оценивалось по 8 шкалам, а более высокие показатели соответствовали более высокому качеству жизни больных. При оценке результатов хирургического лечения изучение качества жизни служит надежным индикатором. Оценка больным комфортности и полноценности своего состояния является крайне важной.

Опросник SF-36 позволил определить общее самочувствие, выявить нарушения сна, исследовать эмоциональный статус, познавательные функции, социальная активность, а также определить общую удовлетворенность жизнью после операции на щитовидной железе.

## 2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с применением: критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка:

### Результаты тестирования:

- при соответствии нормальному распределению ( $p > 0,05$ ) данные представлены как  $M \pm SD$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение);  $n$  (количество наблюдений).
- при отклонении от нормальности распределения использовались  $Me [Q_1; Q_3]$  (медиана с интерквартильным размахом).

### Сравнительный анализ:

1. Для параметрических данных:
  - t-критерий Стьюдента (для независимых выборок);
  - парный t-критерий (для связанных выборок).
2. Для непараметрических данных:

- **U-критерий Манна-Уитни** (независимые выборки);
  - **Критерий Вилкоксона** (связанные выборки).
3. Для категориальных переменных:
- **$\chi^2$ -критерий Пирсона;**
  - **точный критерий Фишера** (при  $n < 5$  в ячейках).

Уровень статистической значимости был установлен на  $p < 0,05$ . При достижении высокой степени значимости ( $p < 0,001$ ) указывали точное значение.

Таким образом, в основу работы положен анализ результатов обследования 239 пациентов, которым выполнялись: оценка тиреоидного статуса (ТТГ, Т3, Т4), УЗИ щитовидной железы с оценкой риска по системе Tirads, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под УЗ-контролем с цитологическим заключением по системе Bethesda. А во 2-й группе (72 пациента) дополнительно проводился молекулярно-генетический анализ: детекция микроРНК (miR-146b, -221, -31, -375, -551b) методом ОТ-ПЦР-РВ, выявление мутации BRAF V600E, оценка экспрессии генов HMGA2 и GCM2, определение отношения митохондриальной и ядерной ДНК. Интерпретация результатов осуществлялась по алгоритму, классифицирующему новообразования на доброкачественные, ФОБМЗ, ФОМЗ и злокачественные.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Хирургическое лечение узлового эутиреоидного зоба

##### 3.1.1 Дооперационные результаты исследования больных с узловым эутиреоидным зобом

По результатам проведенного нами сравнительного анализа информативности методов, пальпация при наличии узла небольшого размера показала наиболее низкую диагностическую значимость (таблица 6).

Таблица 6 – Выявление узлов щитовидной железы при пальпации и ультразвукового исследования

Показатель	Размер узла щитовидной железы				Всего
	до 1 см	от 1 до 2 см	от 2 до 4 см	более 4 см	
Пальпация	6	56	75	54	191
Ультразвуковое исследование	24	78	81	56	238
Пальпация / Ультразвуковое исследование (соотношение)	1/4	8/11	25/27	27/28	

У всех 239 больных нами изучались результаты клинического анализа крови на госпитальном этапе до операции. Так, у пациентов первой группы (n=167) уровень эритроцитов составлял  $4,1 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/л$ , а уровень лейкоцитов  $7,8 \pm 1,49 \cdot 10^9/л$ , во 2 группе (n=72)  $4,1 \pm 0,23$  и  $8,0 \pm 1,43$  соответственно (p=0,228 и p=0,437) При сравнении статистически значимых различий не обнаружено ни по одному из показателей (p>0,05) (таблица 7).

Таблица 7 – Клинический анализ крови исследуемых в группах до операции

Параметры	1 группа (n=167)	2 группа (n=72)	Уровень знач. – p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,1±0,20	4,1±0,23	p=0,228
Гемоглобин, г/л	125±9,3	124±9,1	p=0,897
Лейкоциты, $10^9/л$	7,8±1,49	8,0±1,43	p=0,437
Тромбоциты, $10^9/л$	279±8,7	281±9,2	p=0,313

Также на дооперационном этапе анализировались показатели уровня гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), Са<sub>общ.</sub> в крови, кальцитонина, паратгормона. Между 1 группой (n=167) и 2 группой (n=72) ни по одному из показателей не было обнаружено значимых различий (p>0,05) (таблица 8).

Таблица 8 – Лабораторные показатели у больных в группах до операции

Параметры	1 группа (n=167)	2 группа (n=72)	Уровень знач. – p
Т3с, нмоль/л	4,2±0,80	4,3±0,75	p=0,276
Т4с, пмоль/л	15,9±2,21	16±2,14	p=0,808
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3±0,76	2,4±0,77	p=0,117
Паратгормон, пг/мл	46±7,9	45±7,6	p=0,196
Кальцитонин, пг/мл	4,1±2,41	4±2,23	p=0,843
Са <sub>общ.</sub> в крови, ммоль/л	2,3±0,12	2,3±0,11	p=0,080

Среди 239 пациентов, вошедших в исследование, было 197 (82,4 %) женщин. Мы изучили сопутствующую патологию у всех 197 женщин (100 %) с узловыми формами зоба ретроспективно по данным историй болезни. Данные представлены в таблице 9.

Миома матки диагностирована у 64 (32,5 %) женщин с узловым зобом, фиброзно-кистозная мастопатия у 38 (19,2 %), эндометриоз у 17 (8,6 %), патология репродуктивной системы у 12 (6 %) пациенток.

Таблица 9 – Сопутствующая патология у женщин с узловым зобом в группах

Патология репродуктивной системы	1 группа	2 группа	Уровень знач. – p
Патология репродуктивной системы	7 (4,2%)	5 (6,9%)	p=0,354
Миома матки	42 (25,1%)	22 (30,5%)	p=0,387
Эндометриоз	11 (6,6%)	6 (8,3%)	p=0,595
Фиброзно-кистозная мастопатия	28 (16,8%)	10 (13,9%)	p=0,577

Включенные в исследование 239 пациентов имели следующие цитологические заключения ПТАБ (таблица 10).

Таблица 10 – Цитологическое заключение пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии у исследуемых больных

Цитологическое заключение	Абс. число пациентов	%
Bethesda II	59	24,7%
Bethesda III	30	12,5%
Bethesda IV	150	62,8%
Всего	239	100%

Показаниями к оперативному вмешательству во всех группах исследования были компрессионный синдром, деформация передней поверхности шеи и Bethesda IV по данным ПТАБ, данные молекулярно-генетического исследования (МГИ) (таблица 11).

Таблица 11 – Показания к оперативному вмешательству

Показания к операции	Абс. число больных (%), n=239
Компрессионный синдром	60 (25,1%)
Деформация передней поверхности шеи	18 (7,5%)

Продолжение таблицы 11

Показания к операции	Абс. число больных (%), n=239
Данные пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (Bethesda IV)	151 (63,2%)
Данные молекулярно-генетического исследования	10 (4,2%)

В 1 группе (n=167) компрессионный синдром был показанием к оперативному вмешательству у 50 больных (29,7%), деформация передней поверхности шеи у 12 (7,3%), данные ПТАБ у 105 (63%) пациентов.

### **3.1.2 Особенности хирургического пособия при узловом мононодозном эутиреоидном зобе**

Все операции на ЩЖ были выполнены под эндотрахеальным наркозом. Всего было оперировано 239 больных. Операцию выполняли в положении пациента на спине с умеренно запрокинутой головой назад. Производили горизонтальный разрез кожи длиной 3-5 см. Выполняли мобилизацию верхнего полюса ЩЖ до уровня расположения верхней околощитовидных желез (ОЩЖ). После у нижнего полюса доли выделяли возвратный гортанный нерв. Визуализировали и мобилизовали нижнюю ОЩЖ. С помощью гармонического скальпеля или биполярной электрокоагуляции Ligasure пересекали перешеек ЩЖ, выделяли и удаляли пирамидальную долю (при ее наличии). Постепенно мобилизуя ЩЖ, полностью выводили ее долю в рану, контролируя состояние возвратного гортанного нерва и обеих ОЩЖ. Клипировали или перевязывали ветви нижней щитовидной артерии в месте входа ее в ткань ЩЖ, а также листки связки Берри под тщательным контролем возвратного гортанного нерва (с целью минимизации травматизации возвратного гортанного нерва в этой зоне не использовали термические методы коагуляции). После чего удаляли долю ЩЖ.

Выполняли операцию в объеме гемитиреоидэктомии. После контроля гемостаза операционную рану ушивали послойно наглухо. На кожу накладывали косметический шов полипропиленовой мононитью или использовали цианакрилатный клей Ethicon Dermabond.

### 3.1.3 Результаты хирургического лечения больных с узловым эутиреоидным зобом в раннем послеоперационном и госпитальном периоде

У всех 239 пациентов анализировались среднее время оперативного вмешательства и средний объем доли ЩЖ согласно данным УЗИ. Значимых различий между 1 группой (n=167) и 2 группой (n=72) не обнаружено ( $p>0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 12 – Анализ среднего времени операции и среднего объема доли щитовидной железы в группах

Показатель	1 группа (n=167)	2 группа (n=72)	Уровень знач. – p
Среднее время операции, мин.	49±10,2	50±9,7	p=0,435
Средний объем доли щитовидной железы по данным ультразвукового исследования, мл	31,7±13,23	31,2±13,03	p=0,769

У больных 1 (n=167) и 2 (n=72) групп нами также изучался уровень  $Ca_{\text{общ}}$  в крови на 1 и 3 сутки после хирургического вмешательства на щитовидной железе ( $p>0,05$ ) (таблица 13).

В госпитальном периоде у всех 239 (100 %) исследуемых между группой 1 (n=167) и группой 2 (n=72) анализировались послеоперационные осложнения (таблица 14). Транзиторный парез возвратного нерва был выявлен у 10 пациентов, что составило 4,2 % от общего числа исследуемых больных,

транзиторный гипопаратиреоз у 3 (1,2 %), кровотечение в раннем послеоперационном периоде у 3 (1,2 %) больных, у 3 (1,3 %) постоянный парез возвратного нерва, и у 1 пациента (0,4 %) постоянный гипопаратериоз.

Таблица 13 – Уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в биохимическом анализе крови исследуемых в группе 1 после операции

Параметры	1 группа (n=167)		2 группа (n=72)		Уровень знач. – p
	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки	
$\text{Ca}_{\text{общ.}}$ в крови, ммоль/л	2,3±0,12	2,2±0,12	2,3±0,11	2,2±0,13	$p_1=0,063$ $p_2=0,146$
Примечание – $p_1$ – сравнение показателей на 1 сутки между группой 1 и группой 2; $p_2$ – сравнение показателей на 3 сутки между группой 1 и группой 2.					

Таблица 14 – Осложнения в раннем послеоперационном и госпитальном периоде в группах исследования

Показатель, абс. (%)	1 группа (n=167)	2 группа (n=72)	Уровень знач. – p
Парез возвратного нерва транзиторный	7 (4,2%)	3 (1,8%)	$p=0,764$
Парез возвратного нерва пост.	2 (1,2%)	1 (1,4%)	$p=0,586$
Гипопаратиреоз транзиторный	3 (1,8%)	1 (1,5%)	$p=0,459$
Гипопаратериоз постоянный	1 (0,4%)	0 (0%)	-
Кровотечение в посл. периоде	2 (1,2%)	1 (1,4%)	$p=0,163$

Однако, при сравнении частоты осложнений между 1 (n=167) и 2 (n=72) группами статистически значимых различий не было обнаружено ( $p>0,05$ ).

Также нами анализировались гистологические заключения после операции в группе 1 (n=167) и группе 2 (n=72) (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты гистологического исследования послеоперационного материала в группе 1

Цитологическое заключение	Гистологическое заключение		
	Абс. число		%
Bethesda II 46 чел. 27,5 %	АИТ	1	2,2%
	Коллоид	3	6,5%
	Аденома	33	71,7%
	Рак	9	19,6%
Bethesda III 14 чел. 8,4 %	АИТ	2	14,2%
	Аденома	6	42,9%
	Рак	6	42,9%
Bethesda IV 107 чел. 64,1 %	АИТ	2	1,9%
	Коллоид	1	1%
	Аденома	71	66,3%
	Рак	33	30,8%

Примечание – АИТ – аутоиммунный тиреоидит.

В исследовании проводилось также сравнение анализа гистологического материала между 1 (n=167) и 2 (n=72) группами. Результаты продемонстрированы в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты гистологического исследования послеоперационного материала в группе 2

Цитологическое заключение	Гистологическое заключение		
	Абс. число		%
Bethesda II 21 чел. 29,2 %	АИТ	1	4,8%
	Коллоид	2	9,5%
	Аденома	8	38,1%
	Рак	10	47,6%

Продолжение таблицы 16

Цитологическое заключение	Гистологическое заключение		
	Абс. число		%
Bethesda III 7 чел. 9,7 %	Аденома	3	42,8%
	Рак	4	57,2%
Bethesda IV 44 чел. 61,1 %	Коллоид	1	2,3%
	Аденома	18	40,9%
	Рак	25	56,8%

По результатам исследования Bethesda IV было диагностировано у 151 больного (63,1 %), Bethesda II у 67 пациентов (28 %), Bethesda III у 21 (8,7 %) (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ гистологического заключения послеоперационного материала в группах

Показатель	Абс. число, %	
	Группа 1	Группа 2
Bethesda II	46 (27,5%)	21 (29,2%)
Bethesda III	14 (8,4%)	7 (9,7%)
Bethesda IV	107 (64,1%)	44 (61,1%)

### **3.2 Анализ основных диагностических критериев узловых новообразований щитовидной железы в 1 группе исследования**

Нами был проведен анализ ряда диагностических критериев ультразвукового исследования узловых новообразований ЩЖ в 1 группе (таблица 18).

Таблица 18 – Анализ ультразвукового метода исследования пациентов 1 группы

Классификация УЗ-заключений по TIRADS	TIRAD II (n=6)	TIRADS III (n=98)	TIRADS IV (n=27)	TIRADS V (n=36)
Гистологические заключения: Неопухолевые новообразования (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	5 (83,3%)	3 (3,1%)	3 (11,1%)	0
Фолликулярная аденома	1 (16,7%)	48 (49%)	8 (29,6%)	3 (8,3%)
Доброкачественные заключения	6 (100%)	51 (52,1%)	11 (40,7%)	3 (8,3%)
Фолликулярный рак	0	27 (27,6%)	4 (14,8%)	5 (13,9%)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	0	3 (3,1%)	3 (11,1%)	7 (19,4%)
Папиллярный рак	0	12 (12,2%)	6 (22,2%)	19 (52,8%)
Гюртлеклеточный рак		4 (4,1%)	1 (3,7%)	0
Медулярный рак	0	1 (1%)	2 (7,4%)	2 (5,6%)
Злокачественные заключения	0	47 (47,9%)	16 (59,3%)	33 (91,7%)

В группе TIRADS II у всех пациентов по данным гистологического заключения пришло доброкачественное заключение. Так, у 5 пациентов (83,3 %) было выявлено неопухолевое поражение, у 1 (16,7 %) – фолликулярная аденома.

В группе TIRADS III (n=98) у 51 (52,1 %) больных при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, тогда как в 47 (47,9 %) случаях выявлена злокачественная опухоль. В группе TIRADS IV (n=27) у 11 (40,7 %) больных при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, тогда как в 16 (59,3 %) случаях выявлена злокачественная опухоль. В группу TIRADS V (риск малигнизации 26-

87 %) (n=36) в 3 (8,3 %) случаях диагностирована фолликулярная аденома, у 33 (91,7 %) выявлены злокачественные опухоли.

Таким образом, ультразвуковая диагностика позволяет надежно выявлять очевидно доброкачественные и злокачественные узлы. В случае нашего диссертационного исследования достоверные результаты были обнаружены в 23,4 %, остальные же попадают в категорию подозрительных, что требует дальнейшего исследования.

Нами также был проведен анализ ряда диагностических критериев цитологического и гистологического исследования узловых новообразований ЩЖ в 1 группе больных (таблица 19). Так, в группе Bethesda II (n=46) у 37 пациентов (80,4 %) по патогистологическому исследованию был выявлен доброкачественный процесс, тогда как в 9 случаях (19,6 %) – злокачественный. В группе Bethesda III (n=14) у 8 пациентов (57,2 %) выявлено доброкачественное образование, а в 6 случаях (42,8 %) выявлено злокачественное новообразование.

Таблица 19 – Анализ гистологического метода исследования пациентов 1 группы

Классификация гистологического заключения по Bethesda	Bethesda II (n=46)	Bethesda III (n=14)	Bethesda IV (n=107)
Гистологические заключения: Неопухоловое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	4 (8,7%)	2 (14,3%)	3 (2,8%)
Фолликулярная аденома	33 (71,7%)	6 (42,9%)	71 (66,4%)
Доброкачественные заключения	37 (80,4%)	8 (57,2%)	74 (69,2%)
Фолликулярный рак	5 (10,9%)	2 (14,3%)	4 (3,7%)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	1 (2,2%)	1 (7,1%)	7 (6,5%)
Папиллярный рак	1 (2,2%)	0	16 (15%)
Гюртлеклеточный рак	2 (4,3%)	2 (14,3%)	2 (1,9%)
Медулярный рак	0	1 (7,1%)	4 (3,7%)
Злокачественные заключения	9 (19,6%)	6 (42,8%)	33 (30,8%)

В группе Bethesda IV (n=107) у 3 пациентов (2,8 %) обнаружено неопухоловое поражение, тогда как в 71 случаях (66,4 %) выявлена фолликулярная аденома, а у 33 пациентов (30,8 %) обнаружена злокачественная опухоль.

На основании данных показателей рассчитаны основные диагностические критерии цитологического метода диагностики для 1 группы пациентов (таблица 20).

Таблица 20 – Основные диагностические критерии цитологического метода диагностики в 1 группе пациентов

Показатель	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР	Точность
Bethesda	Цитологический анализ, %				
II (n=46)	63,8	73,2	75	66,7	69,7
III (n=14)	66,7	72,5	57,1	71,4	67,3
IV (n=107)	60,7	70,6	69,4	62,1	65,4
Примечание – ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста; ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата.					

### **3.3 Анализ основных диагностических критериев узловых новообразований щитовидной железы во 2 группе исследования**

Проводился анализ ряда диагностических критериев ультразвукового исследования узловых новообразований ЩЖ у пациентов 2 группы. В данном исследовании в группу TIRADS II (доброкачественные изменения ЩЖ) вошли 3 пациента, в 2 случаях (66,7 %) был диагностирован коллоидный зоб, у одного пациента (33,3 %) – фолликулярная аденома, т.е. у всех пациентов выявлено доброкачественное образование (таблица 21).

Таблица 21 – Анализ ультразвукового метода исследования пациентов 2 группы

Классификация УЗ- заключений по TIRADS	TIRADS II (n=3)	TIRADS III (n=46)	TIRADS IV (n=10)	TIRADS V (n=13)
Гистологические заключения: Неопухоловое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	2 (66,7%)	3 (6,5%)	2 (20%)	0
Фолликулярная аденома	1 (33,3%)	24 (52,2%)	1 (10%)	1 (7,7%)
Доброкачественные заключения	3 (100%)	27 (58,7%)	3 (30%)	1 (7,7%)
Фолликулярный рак	0	9 (19,6%)	1 (10%)	2 (15,4%)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	0	2 (4,3%)	2 (20%)	2 (7,7%)
Папиллярный рак	0	6 (13%)	3 (30%)	7 (53,8%)
Гюртлеклеточный рак	0	1 (2,2%)	1 (10%)	0
Медулярный рак	0	1 (2,2%)	0	1 (7,7%)
Злокачественные заключения	0	19 (41,3%)	7 (70%)	12 (92,3%)

В группе TIRADS III (вероятно доброкачественные изменения щитовидной железы) (n=46) у 3 (6,5 %) пациентов при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, у 24 пациентов (52,2 %) выявлена фолликулярная аденома, тогда как в 19 случаях (41,3 %) выявлена злокачественная опухоль, что еще раз указывает на трудности УЗИ-диагностики злокачественных опухолей в данной группе пациентов. В группе TIRADS IV (риск малигнизации 6-17 %) (n=10) у 2 пациентов (20 %) выявлено неопухоловое поражение, у 1 пациента (10 %) выявлена фолликулярная аденома и в 7 случаях (70 %) выявлен злокачественный процесс. В группу TIRADS V (риск малигнизации 26-87 %) (n=13) в 1 случае (7,7 %) диагностирована фолликулярная

аденома, у 13 (92,7 %) выявлены злокачественные опухоли. Таким образом, ультразвуковая диагностика позволяет надежно выявлять очевидно доброкачественные и злокачественные узлы (22,2 %), остальные попадают в категорию подозрительных и требуют дальнейшего изучения.

Нами также был проведен анализ ряда диагностических критериев цитологического и гистологического исследования узловых новообразований ЩЖ во 2 группе больных (таблице 22).

Таблица 22 – Анализ гистологического метода исследования пациентов 2 группы

Классификация цитологического заключения по Bethesda	Bethesda II (n=21)	Bethesda III (n=7)	Bethesda IV (n=44)
Гистологические заключения: Неопухоловое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	3 (14,3%)	0	1 (2,3%)
Фолликулярная аденома	8 (38,1%)	3 (42,8%)	18 (40,9%)
Доброкачественные заключения	11 (52,4%)	3 (42,8%)	19 (43,2%)
Фолликулярный рак	3 (14,3%)	1 (14,3%)	9 (20,5%)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	2 (9,5%)	1 (14,3%)	3 (6,8%)
Папиллярный рак	4 (19%)	2 (28,6%)	10 (22,7%)
Гюртлеклеточный рак	0	0	2 (4,5%)
Медуллярный рак	1 (4,8%)	0	1 (2,3%)
Злокачественные заключения	10 (47,6%)	4 (57,2%)	25 (56,8%)

### 3.4 Результаты молекулярного исследования больных во второй группе

Исследуемые 2 группа (n=72) были представлены больными с диагнозом узловой эутиреоидный зоб, которым был выполнен молекулярно-генетический метод исследования новообразования в ЩЖ. Всего молекулярное тестирование

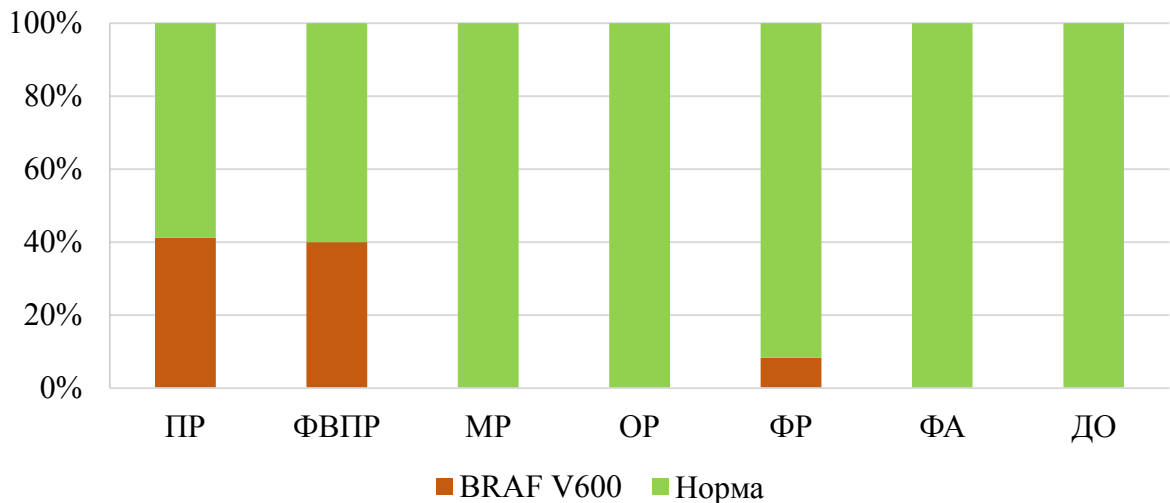
было проведено на материале с 231 цитологического стекла от 72 (100 %) пациентов.

Распределение по гистологическим диагнозам было следующим:

- папиллярный рак – 50 стекол (17 пациентов);
- фолликулярный вариант папиллярного рака – 15 (5);
- медуллярный рак – 8 (2);
- онкоцитарный рак – 2 (4);
- фолликулярный рак – 12 (41);
- фолликулярная аденома – 29 (96);
- доброкачественное образование – 5 (17).

### ***Выявление мутации V600E в гене BRAF***

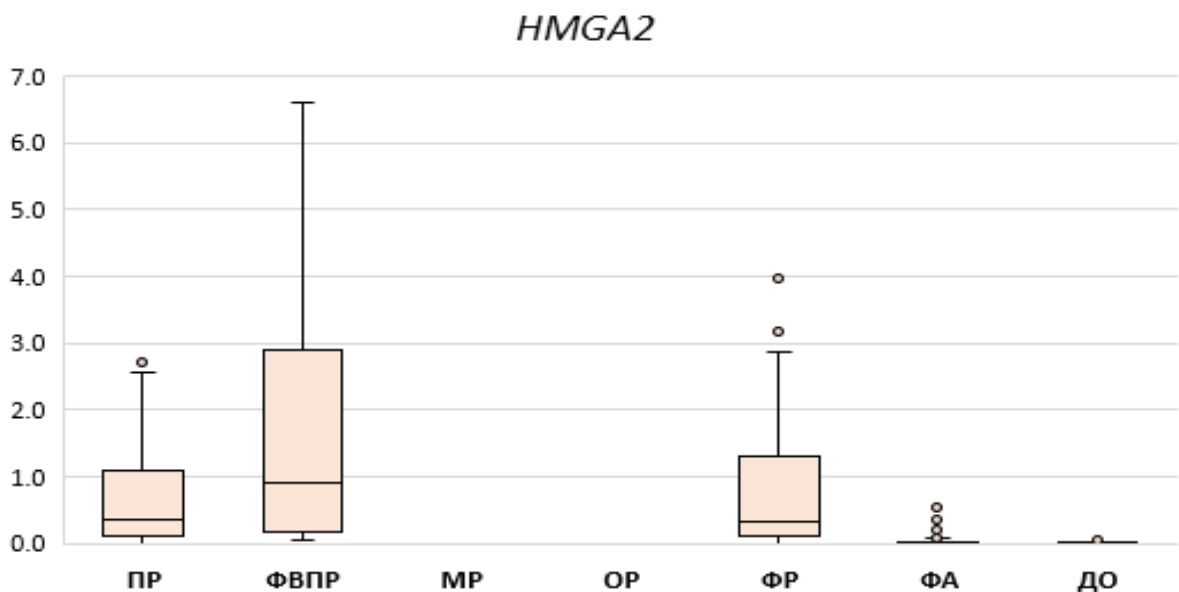
Предполагалось, что мутация V600E в гене BRAF будет обнаружена только в образцах ПР (или ФВПР), поскольку нет данных, что данная мутация была обнаружена в других типах злокачественных или доброкачественных опухолей. В исследовании при ПР или ФВПР мутация V600E в гене BRAF выявлялась примерно в 40% случаев (рисунок 8).



ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака,  
 МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак,  
 ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 8 – Распределение мутации V600E в гене BRAF в разных типах опухолей

Мутация V600E в гене BRAF была выявлена в одном образце фолликулярного рака (ФР). Вероятно, это связано с трудностями установления точного диагноза и при пересмотре этот образец может быть отнесен к ФВПР. Также обращает на себя внимание тот факт, что процент встречаемости мутации V600E в гене BRAF при ПР и ФВПР оказался примерно одинаковым – 40 %, хотя согласно данным различных исследований процент встречаемости при ПР – 60-75 %, а при ФВПР – 10-40 % (рисунок 9) [45, 72, 74, 148, 176]. Это вероятно, указывает на то, что образцы, определенные как ПР, большей частью тоже относились к его фолликулярному варианту, что также соотносится с тем, что при цитологическом анализе они в основном были отнесены к группам Bethesda III и IV, а несколько образцов даже к группе II. Повышенный уровень экспрессии гена HMGA2 является маркером ПР, ФВПР и ФР, но бывает повышен и при фолликулярной аденоме (ФА).



Представлены: медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы, обозначенные кружками. ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак, ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 9 – Относительный уровень экспрессии гена HMGA2 в разных типах опухолей

Уровни экспрессии гена *HMGA2* в разных типах опухолей представлены на рисунке 9, а оценка статистической значимости данных различий между разными типами опухолей приведена в таблице 23.

Таблица 23 – Уровень значимости (p) при попарном сравнении экспрессии гена *HMGA2* в разных типах опухолей

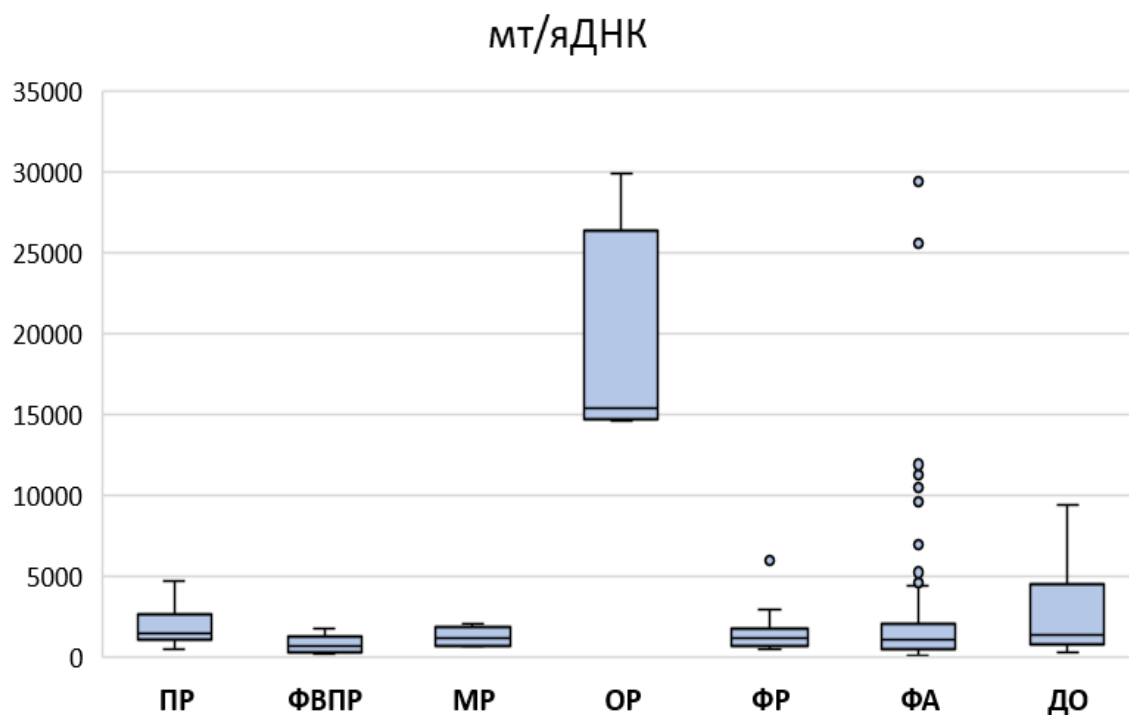
	<b>ФВПР</b>	<b>МР</b>	<b>ОР</b>	<b>ФР</b>	<b>ФА</b>	<b>ДО</b>
<b>ПР</b>	0,125114	<b>0,000011</b>	<b>0,001520</b>	0,863820	<b>3,5*10<sup>(-13)</sup></b>	<b>4*10<sup>(-9)</sup></b>
<b>ФВПР</b>		<b>0,000107</b>	<b>0,003178</b>	0,151526	<b>1,3*10<sup>(-8)</sup></b>	<b>0,000002</b>
<b>МР</b>			0,394067	<b>0,000097</b>	<b>0,049301</b>	0,611152
<b>ОР</b>				<b>0,007063</b>	0,353806	0,961422
<b>ФР</b>					<b>9,4*10<sup>(-12)</sup></b>	<b>3,5*10<sup>(-7)</sup></b>
<b>ФА</b>						0.057690

Примечание – ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак, ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование. Жирным шрифтом выделены значимые различия (p<0,05).

Повышенный, относительно ДО, уровень экспрессии гена *HMGA2* был характерен для ПР, ФВПР и для ФР, т.е. для злокачественных опухолей, состоящих из А-клеток ЩЖ. Для ПР этот уровень оказался повышен по сравнению с ДО в среднем в ~108 раз, а по сравнению с ФА в среднем в ~14 раз. В тоже время, ни в одной из медуллярных карцином, происходящих из парафолликулярных нейроэндокринных клеток (С-клеток), а также среди онкоцитарных (гюртлеклеточных) карцином не был зарегистрирован высокий уровень экспрессии *HMGA2*.

Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей представлена на рисунке 10, а оценка значимости данных различий между разными типами опухолей приведена в таблице 24. Соотношение митохондриальной и ядерной ДНК существенно повышено в онкоцитарных раках.

В качестве маркера онкоцитов (клеток Гюртле) в образце мы использовали отношение митохондриальной и ядерной ДНК, поскольку они отличаются накоплением большого количества митохондрий (Maximo, 2000). Вообще, увеличение количества митохондрий в клетках опухоли указывает на небольшую скорость пролиферации (Maximo, 2002), что в целом характерно для большинства опухолей ЩЖ, за исключением низко- и недифференцированных форм рака.



Представлены: медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы, обозначенные кружками. ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак, ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 10 – Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей

Таблица 24 – Уровень значимости (p) при попарном сравнении отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей

	ФВПР	МР	ОР	ФР	ФА	ДО
ПР	<b>0,000313</b>	<b>0,044755</b>	<b>0,001015</b>	<b>0,019019</b>	<b>0,016762</b>	0,919659
ФВПР		0,146400	<b>0,003178</b>	<b>0,027680</b>	0,054953	<b>0,012024</b>

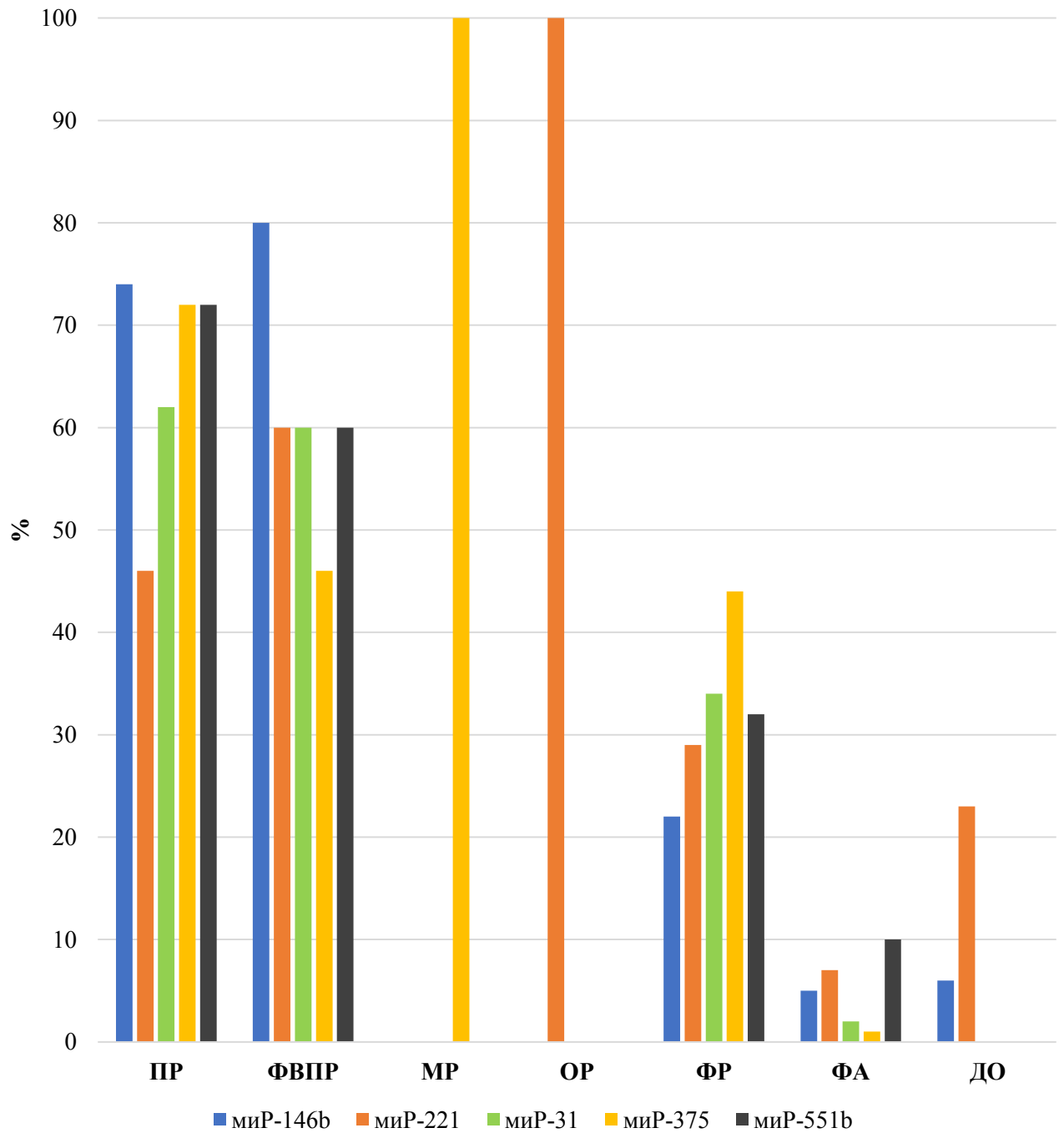
Продолжение таблицы 24

	<b>ФВПР</b>	<b>МР</b>	<b>ОР</b>	<b>ФР</b>	<b>ФА</b>	<b>ДО</b>
<b>МР</b>			<b>0,008475</b>	0,913830	0,975671	0,366550
<b>ОР</b>				<b>0,001151</b>	<b>0,001103</b>	<b>0,002697</b>
<b>ФР</b>					0,640012	0,221918
<b>ФА</b>						0,239367

Примечание – ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак, ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование. Жирным шрифтом выделены значимые различия ( $p < 0,05$ ).

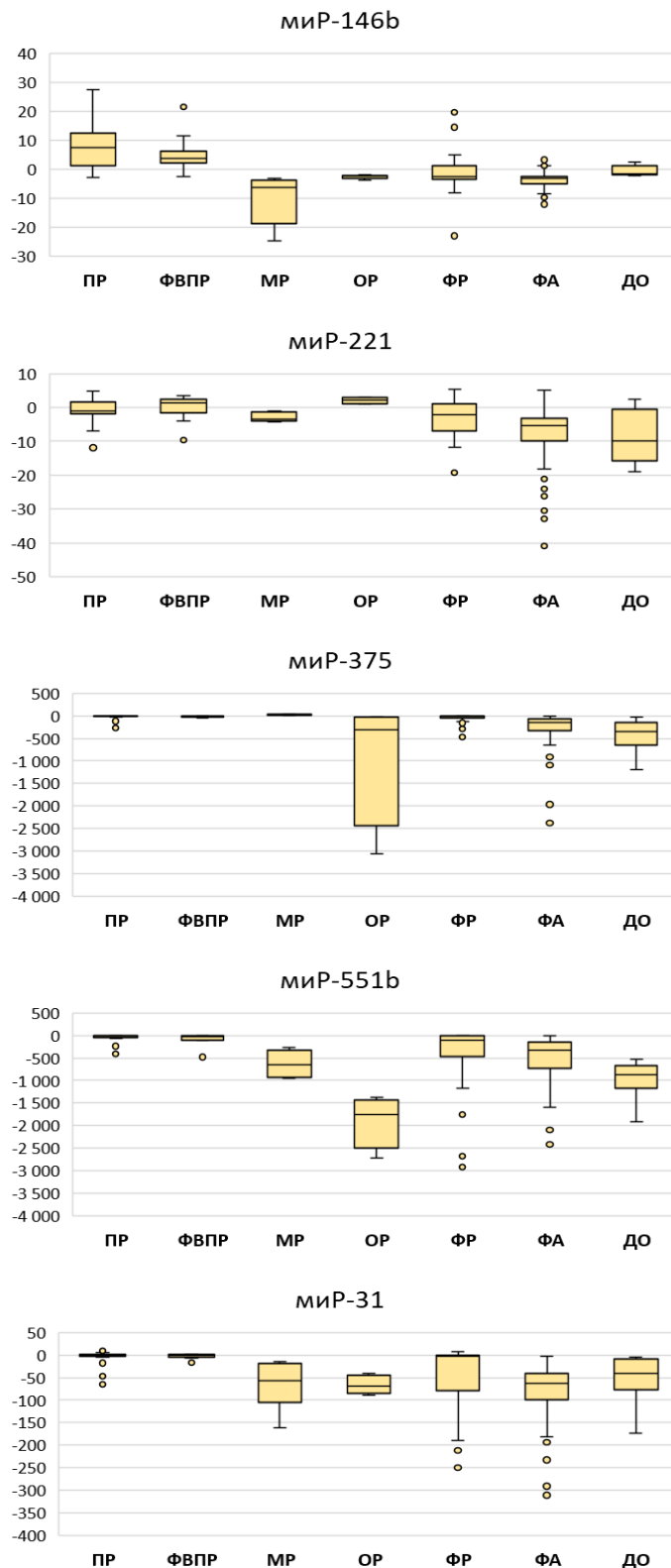
Уровень соотношения мтДНК/ядДНК был значительно увеличен в образцах ОР. При этом отдельные случаи с высокими показателями данного соотношения также наблюдались среди ДО, ФР и, в наибольшей степени, ФА. Интересно, что два образца ФА с экстремально высоким отношением мтДНК/ядДНК, сопоставимым с уровнем ОР, были классифицированы молекулярным классификатором как ОР. Кроме того, различные типы опухолей демонстрировали характерные профили экспрессии миРНК.

В некоторых типах опухолей выявлена определенная закономерность изменения экспрессии миРНК. Так, для ПР и ФВПР характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b (ПР: 74 %; ФВПР: 80 %), миРНК-31 (ПР: 62 %; ФВПР: 60 %) и миРНК-551b (ПР: 72 %; ФВПР: 60 %). Под повышенным уровнем миРНК здесь подразумевается превышение отсечки, рассчитанной в нашем классификаторе для данной миРНК (рисунок 11). Относительная экспрессия миРНК в разных типах опухолей представлена на рисунке 12.



ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака,  
 МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак,  
 ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 11 – Процент образцов разных типов опухолей, в которых относительная экспрессия миРНК превысила принятую нами отсечку, т.е. с повышенным уровнем экспрессии



Представлены: медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов.

ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака,

МР – медулярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак,

ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 12 – Относительный уровень экспрессии 5 миРНК в разных типах опухолей

Содержание миРНК-221 повышено при ПР (46 %), ФВПР (60 %), но особенно при ОР (100 %). Повышенный уровень миРНК-221 был обнаружен так же в ряде образцов в группе ФА и ДО, большинство из которых молекулярным классификатором определяются как ОР.

На основании проделанной работы выделены основные молекулярно-генетические маркеры и уровни их экспрессии. Результаты указаны в таблице 25.

Таблица 25 – Основные молекулярно-генетические маркеры и уровни их экспрессии

Форма опухоли	Молекулярно-генетический маркер	% экспрессии
Папиллярный рак	миРНК-146b	74
	миРНК-31	62
	миРНК-551b	72
	миРНК-221	46
	BRAF-мутация	40
Фолликулярный вариант папиллярного рака	миРНК-146b	80
	миРНК-31	60
	миРНК-551b	60
	миРНК-221	60
	BRAF-мутация	40
Онкоклеточный рак	Мит/ядерной ДНК	100
	миРНК-221	100
Медуллярный рак	миРНК-375	100

Так же, на основании полученных данных выполнена стратификация гистологического и молекулярно-генетического методов исследования (таблица 26).

Таблица 26 – Типирование опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора

Молекулярно-генетические группы	ДО (n=5)	ФОБМЗ (n=23)	ФОМЗ (n= 17)	ПР (n =23)	ОР (n=2)	МР (n=2)
Гистологические заключения: Неопухоловое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	4 (80%)	1 (4,3%)	0	0	0	0
Фолликулярная аденома	1 (20%)	21 (91,3%)	7 (1,2%)	0	0	0
Доброкачественные заключения	5 (100%)	22 (95,6%)	7 (41,2 %)	0	0	0
Фолликулярный рак	0	1 (4,3%)	7 (41,2%)	4 (17,4%)	0	0
Фолликулярный вариант папиллярного рака	0	0	1 (5,9%)	4 (17,4%)	0	0
Папиллярный рак	0	0	2 (11,7%)	15 (65,2%)	0	0
Онкоцитарный рак	0	0	0	0	2 (100%)	0
Медуллярный рак	0	0	0	0	0	2 (100%)
Злокачественные заключения	0	1 (4,2%)	10 (58,8%)	23 (100%)	2 (100%)	2 (100%)

Цитологические образцы после молекулярно-генетического анализа разделились на следующие группы:

- доброкачественные новообразования;
- фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности;
- фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности;
- папиллярный;
- онкоцитарный;
- медуллярный рак.

Если сравнивать с гистологической классификацией, то группа ФОБМЗ состоит в основном из фолликулярных аденом с некоторым количеством фолликулярных раков, для которых не было обнаружено молекулярных маркеров злокачественности. Группа ФОМЗ состоит из фолликулярных раков, части фолликулярных вариантов папиллярного рака и небольшого количества фолликулярных аденом, для которых были выявлены молекулярные маркеры злокачественности. Группа онкоцитарных раков соответствует В-клеточным (онкоцитарным) фолликулярным ракам. Во всех исследованиях из группы Beshesda II (n=10), у которых по ПГИ диагностирован злокачественный процесс, по микроРНК так же был диагностирован злокачественный процесс.

Как видно из таблицы 25, в случаях имеется расхождение между молекулярным и гистологическим диагнозом в случаях с ФА. Это вероятно, связано с тем, что точная оценка капсулярной и сосудистой инвазии, необходимая для дифференциальной диагностики ФР/ФА, нередко обусловлена артефактами, возникающими при обработке ткани, а в еще большей степени – неполным гистологическим исследованием капсулы фолликулярных неоплазий, особенно крупных размеров. С другой стороны, ФА даже при точной гистологической верификации, все же являются клональными новообразованиями с некоторым потенциалом для развития рака, так что молекулярные изменения могут уже присутствовать при отсутствии гистологических маркеров [104, 120].

С учетом данного факта было проведено экспертное гистологическое исследование, в результате которого в 3 случаях гистологический диагноз «фолликулярная аденома» был изменен на злокачественный (2 ФВПР и 1 ФР) и в 4 случая статус злокачественности не претерпел изменений.

Полученные в ходе исследования данные позволили выполнить сравнение основных диагностических критериев цитологического и молекулярно-генетического методов для 2 группы пациентов (с учетом пересмотра 3 результатов ПГИ). Данные приведены нами в таблице 27.

Таблица 27 – Основные диагностические критерии цитологического и молекулярно-генетического методов исследования

Показатель	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР	Точность
Цитологический анализ, %					
Bethesda II (n=21)	65	77,8	81,8	70	72,2
Bethesda III (n=7)	66,7	75	66,7	75	71,4
Bethesda IV (n=44)	55,6	70,6	75	50	61,4
Молекулярный анализ, %					
ДО (n=5)	75	100	100	98,3	98,4
ФОБМЗ (n=23)	72,1	92,7	80	82,6	84
ФОМЗ (n=17)	78,3	82	78,9	90,9	81,1
ПР+ФВПР (n=23)	86,4	94,1	86,4	94,1	91,8
МР (n=2)	100	100	100	100	100
ОР (n=2)	100	95,8	40	100	95,9
Злокачественное	94,7	68,6	76,6	92,3	82,2
Примечание – ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста, ДО – доброкачественное образование, ФОБМЗ – фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности, ФОМЗ – фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности, ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак.					

Результаты исследования показали достаточно высокую специфичность и чувствительность выявления всех основных типов рака ЩЖ с помощью молекулярного теста, и только чувствительность выявления ФР оказалась достаточно низкой (58 % против 86-100 % для других типов карциномы). Поскольку предполагается, что конечной целью молекулярно-генетического тестирования узлов ЩЖ состоит в том, чтобы выделить пациентов, у которых риск злокачественного поражения не высокий и которым не требуется хирургическое вмешательство, то наиболее важными характеристиками теста являются предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) и, в

меньшей степени, предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР).

Что касается ПЦОР, то поскольку нежелательно, чтобы остаточный риск злокачественности при отрицательном результате молекулярного тестирования превышал таковой для цитологического заключения Bethesda II (3-6 %) [50], поскольку именно этот показатель будет определять, насколько безопасным будет клиническое наблюдение вместо диагностической операции. В то же время, нет консенсуса какое минимальное значение должна иметь положительная предсказательная ценность. Пациенты с неопределенным цитологическим заключением, в любом случае будут отправлены на повторную пункцию или на диагностическую операцию, т.е. в первую очередь существует потребность уменьшить количество ненужных операций. Если считать, что риск злокачественности в группах Bethesda III-IV составляет 25-40 % [50], то и ПЦПР молекулярного теста должен быть не ниже 40 %.

В нашем исследовании ПЦПР молекулярного теста при выявлении рака составила 76,6 %, что является хорошим результатом, но ПЦОР получилась только 92,3 %, что несколько ниже желаемых 94-97 %. Однако, следует иметь в виду, что чувствительность и специфичность характеризуют тест независимо от встречаемости рака (в данном случае в выборке), а ПЦОР и ПЦПР зависят от этого параметра. Основываясь на фиксированной чувствительности и специфичности, теорема Байеса может предсказать зависимость ПЦОР и ПЦПР теста от встречаемости рака (в том числе в популяции), данные зависимости приведены на рисунке 13.

В данном исследовании встречаемость рака составила 50 %, что превышает ожидаемую встречаемость рака в группах Bethesda III-IV – 30 %. Соответственно, если пересчитать предсказательные ценности при встречаемости рака 30 %, то ПЦПР получится 56,4 %, а ПЦОР – 96,8 %.

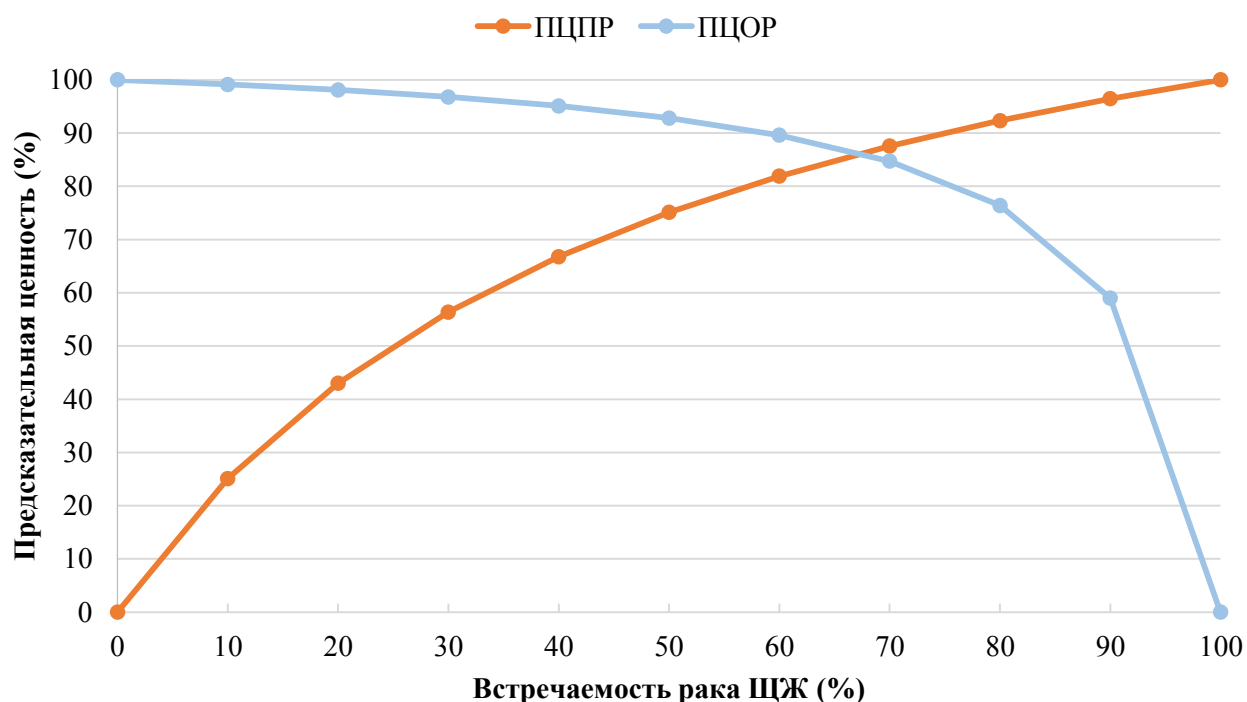


Рисунок 13 – Ожидаемые предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов теста в соответствии с чувствительностью, специфичностью и встречаемостью рака щитовидной железы

Таким образом, ПЦОР оказывается даже больше 95 %, что считается необходимым для теста, чтобы по его результатам можно было отказаться от хирургического лечения [149]. ПЦПР снизилась до 56 %, что означает, что только в половине случаев при положительном результате (злокачественная опухоль) будет действительно выявлен рак, однако, это все равно лучше указанных выше 25-40 %, которые будут если оперировать все узлы с цитологическим заключением Bethesda III-IV.

В нашей работе молекулярная диагностика продемонстрировала достаточно высокие диагностические характеристики при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований. При анализе пациентов II группы с Bethesda II (10 человек), у которых по ПГИ диагностирован злокачественный процесс, по микроРНК также был диагностирован злокачественный процесс и у всех остальных пациентов с Bethesda II (11 человек) подтвержден доброкачественный процесс. У всех пациентов с

Bethesda IV (25 пациентов), которым по гистологическому заключению выявлен злокачественный процесс, подтвердился онкопроцесс по данным молекулярно-генетического исследования, включая двух пациентов с клиническими признаками инвазивного процесса (наличие дооперационного пареза гортани, подтвержденного осмотром ЛОР-врача).

Для демонстрации эффективности молекулярного классификатора были отобраны образцы с цитологическими заключениями Bethesda III–IV. В исследование включены 51 пациент (148 стекол), из которых у 22 пациентов гистологический анализ не выявил показаний к хирургическому вмешательству. Молекулярный классификатор корректно идентифицировал 14 из этих 22 образцов (63,6 %) как доброкачественные, что потенциально позволило бы избежать хирургического лечения. Среди 29 пациентов с гистологически подтвержденным злокачественным процессом классификатор допустил ошибку лишь в одном случае (3,5 %) – у пациента с малоинвазивной фолликулярной карциномой.

На основании проделанной работы разработан, описан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19г.), позволяющий уменьшить количество необоснованных операций на щитовидной железе при доброкачественном поражении и вовремя выявить злокачественное поражение, требующее хирургического лечения.

### **Необходимое для анализа количество стекол**

Рассматривали только пациентов, у которых по данным гистологического анализа был обнаружен рак, т.к. разное количество стекол может привести к ложноотрицательному результату, а не к ложноположительному – к последнему приводят свойства самого молекулярного теста. В таблице 28 приведены данные относительно выявления злокачественности на разных стеклах молекулярным классификатором.

Таблица 28 – Количество стекол на один узел и распределение заключений молекулярного классификатора

Стекол	Заключение молекулярного классификатора		Количество таких случаев
	Доброкачественный узел	Злокачественный узел	
2	0	2	11
2	<b>2</b>	0	2
3	0	3	10
4	0	4	9
4	<b>2</b>	2	1
5	0	5	2
5	<b>2</b>	3	1
6	<b>2</b>	4	1

Примечание – Жирным шрифтом выделены ложноотрицательные результаты.

Чаще всего на одного пациента приходится 2, 3 либо 4 стекла. Так же, можно отметить, что в двух случаях, когда стекла было 2 оба они давали ложноотрицательный результат и, таким образом, общее заключение тоже было ложноотрицательным. В то же время, такого не наблюдалось, когда стеклов на один узел было 3 и более, поскольку даже если на 2 стеклах результат молекулярного теста был отрицательным, на других он был положительным, что и позволяло установить точный диагноз.

Таким образом, можно сделать вывод, что для увеличения надежности молекулярного анализа следует проводить исследование как минимум 3 стекла для одного узла.

### **3.5 Качество жизни пациентов с узловым эутиреоидным зобом в раннем и позднем послеоперационном периоде**

Качество жизни пациентов с узловым зобом изучено у всех 239 пациентов (100%) до оперативного лечения, у 209 пациентов (87,4 %), через

4 недели, у 172 (71,9 %) спустя 3 месяца и у 135 (56,4 %) спустя 6 месяцев после операции. Показатели общего качества жизни у больных до операции по поводу узлового зоба представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Качество жизни пациентов в группах до операции

Показатель	Группа 1 Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Группа 2 Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Уровень знач. – p
Физическое функционирования	94 [92; 96]	93 [92; 96]	p=0,074
Ролевое функционирование	93 [92; 95]	94 [92; 96]	p=0,442
Боль	93 [92; 95]	94 [92; 96]	p=0,270
Общее здоровье	87 [84; 91]	87 [83; 90]	p=0,239
Жизнеспособность	89 [86; 90]	88 [86; 90]	p=0,120
Социальное функционирование	90 [88; 94]	90 [88; 94]	p=0,451
Эмоциональное функционирование	92 [90; 95]	91 [90; 94]	p=0,125
Психологическое здоровье	89 [87; 91]	89 [88; 91]	p=0,642

Медиана физического функционирования (ФФ) была наиболее высокой в обеих группах и составляла в 1 группе (n=167) 94 [92; 96] и во 2 группе (n=72) 93 [92; 96] балла. Наиболее низкими в обеих группах оказались показатели общего здоровья (ОЗ) и жизнеспособности (ЖС), в 1 группе медиана ОЗ составила 87 [84; 91] и ЖС 89 [86; 90] баллов, во 2 группе 87 [83; 90] и 88 [86; 90] соответственно.

Медиана показателя боли до операции составила в группе 1 (n=167) 93 [92; 95] балла, во 2 группе 94 [92; 96] (p=0,270) (рисунок 14).

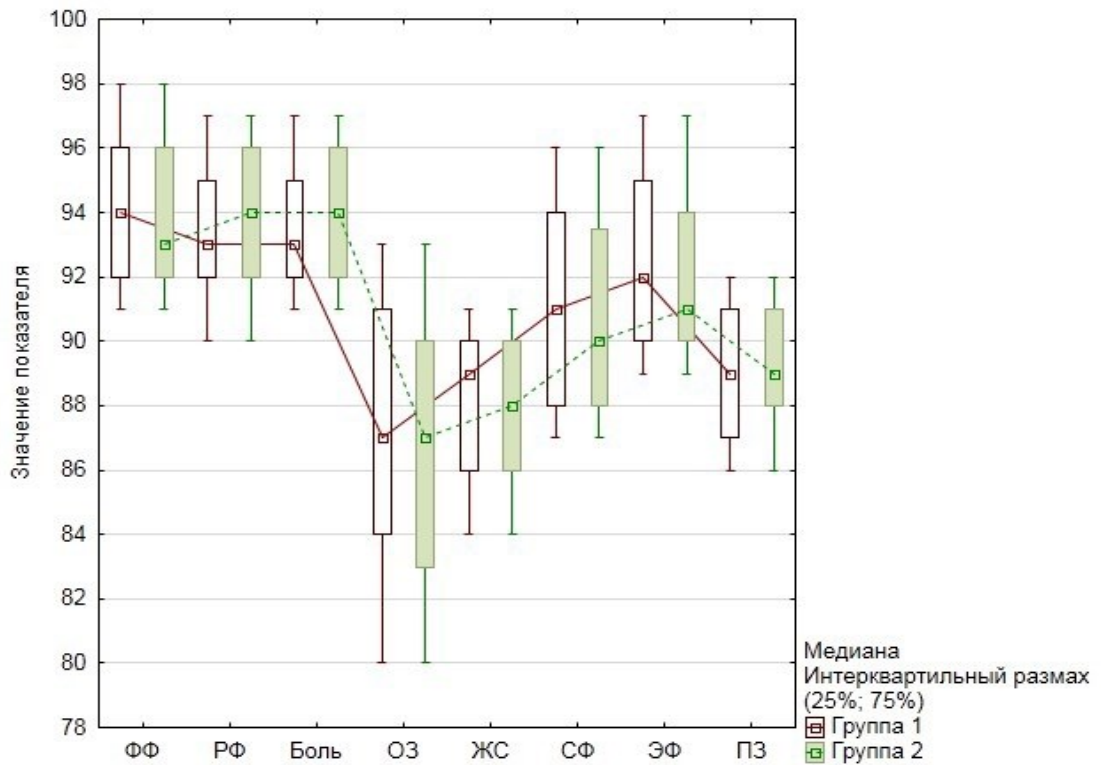


Рисунок 14 – Оценка качества жизни больных до операции

Нами проводилась оценка качества жизни в группах исследования через 4 недели после операции (таблица 30).

Таблица 30 – Качество жизни пациентов через 4 недели после операции

Показатель	Группа 1 Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Группа 2 Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Уровень знач. – p
Физическое функционирование	68 [64; 71]	69 [63; 71]	p=0,998
Рольное функционирование	72 [70; 74]	73 [71; 75]	p=0,164
Боль	77 [73; 81]	77 [74; 81]	p=0,750
Общее здоровье	82 [78; 84]	81 [78; 83]	p=0,182
Жизнеспособность	69 [66; 71]	68 [65; 70]	p=0,072
Социальное функционирование	88 [86; 89]	87 [85; 89]	p=0,074
Эмоциональное функционирование	65 [62; 68]	66 [63; 68]	p=0,089
Психологическое здоровье	66 [64; 69]	65 [63; 68]	p=0,140

Как видно на рисунке 15 медиана показателя жизнеспособности была наиболее низкой в обеих группах составила в группе 1 69 [66; 71], во 2 группе 68 [65; 70] баллов ( $p=0,072$ ).

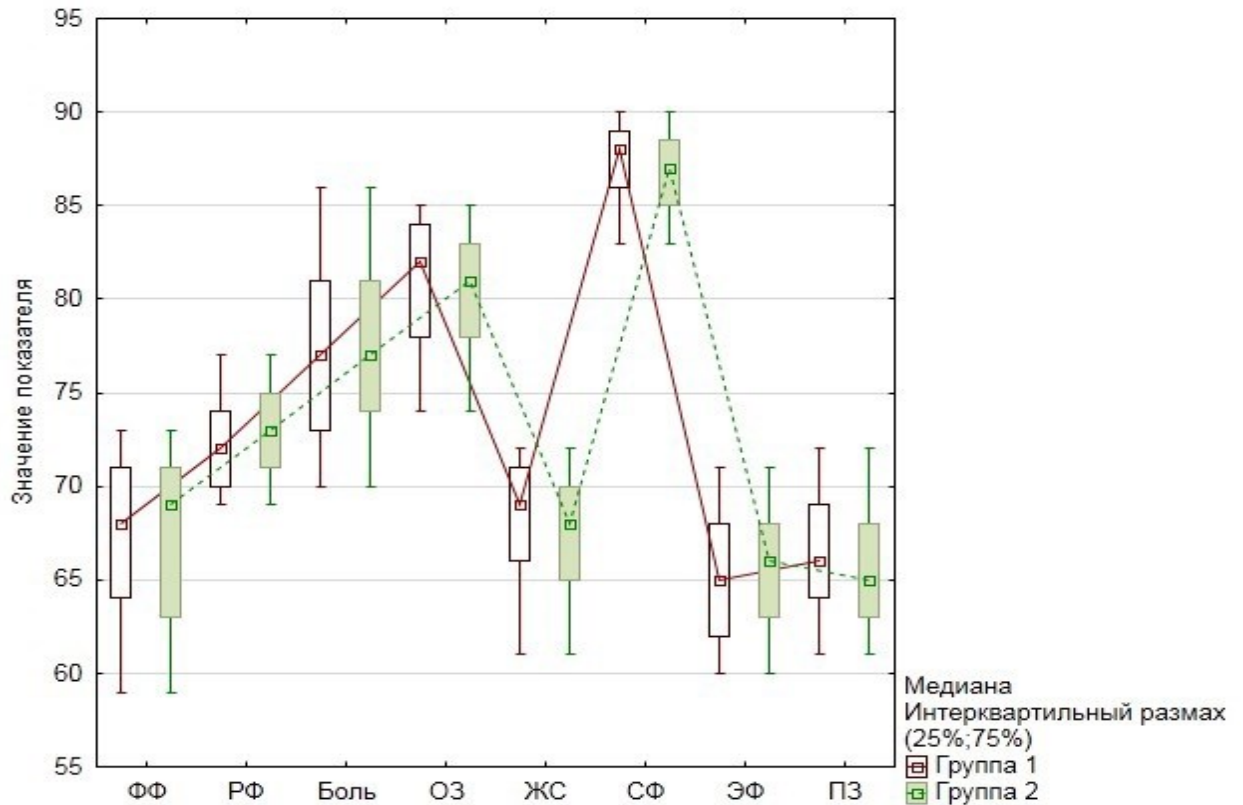


Рисунок 15 – Оценка качества жизни больных через 4 недели после операции

Следующая оценка качества жизни в группах исследования проводилась нами спустя 3 месяца после операции на щитовидной железе. Наиболее низкими показателями в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов являлись показатели эмоционального функционирования и психологического здоровья. Так, в 1 группе медиана ЭФ составила 70 [67; 73] и ПЗ 71 [70; 74] балл. Во 2 группе медиана показателя ЭФ составила 71 [68; 73] и ПЗ 72 [70; 74] балла ( $p=0,281$  и  $p=0,148$  соответственно). Наиболее высоким в обеих группах оказался показатель СФ в 1 и во 2 группах 90 [88; 92] баллов ( $p=0,558$ ) (таблица 31).

Таблица 31 – Качество жизни пациентов в группах через 3 месяца после операции

Показатель	Группа 1 Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Группа 2 Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Уровень значим. – p
Физическое функционирование	82 [79; 85]	81 [78; 84]	p=0,235
Ролевое функционирование	81 [79; 84]	80 [78; 84]	p=0,504
Боль	85 [83; 87]	85 [82; 87]	p=0,846
Общее здоровье	84 [81; 87]	85 [81; 88]	p=0,369
Жизнеспособность	81 [79; 84]	82 [79; 85]	p=0,157
Социальное функционирование	90 [88; 92]	90 [88; 92]	p=0,558
Эмоциональное функционирование	70 [67; 73]	71 [68; 73]	p=0,281
Психологическое здоровье	71 [70; 74]	72 [70; 74]	p=0,148

Как видно на рисунке 16 медиана показателя ФФ была составила в 1 группе 82 [79; 85], во 2 группе 81 [78; 84] (p=0,235).

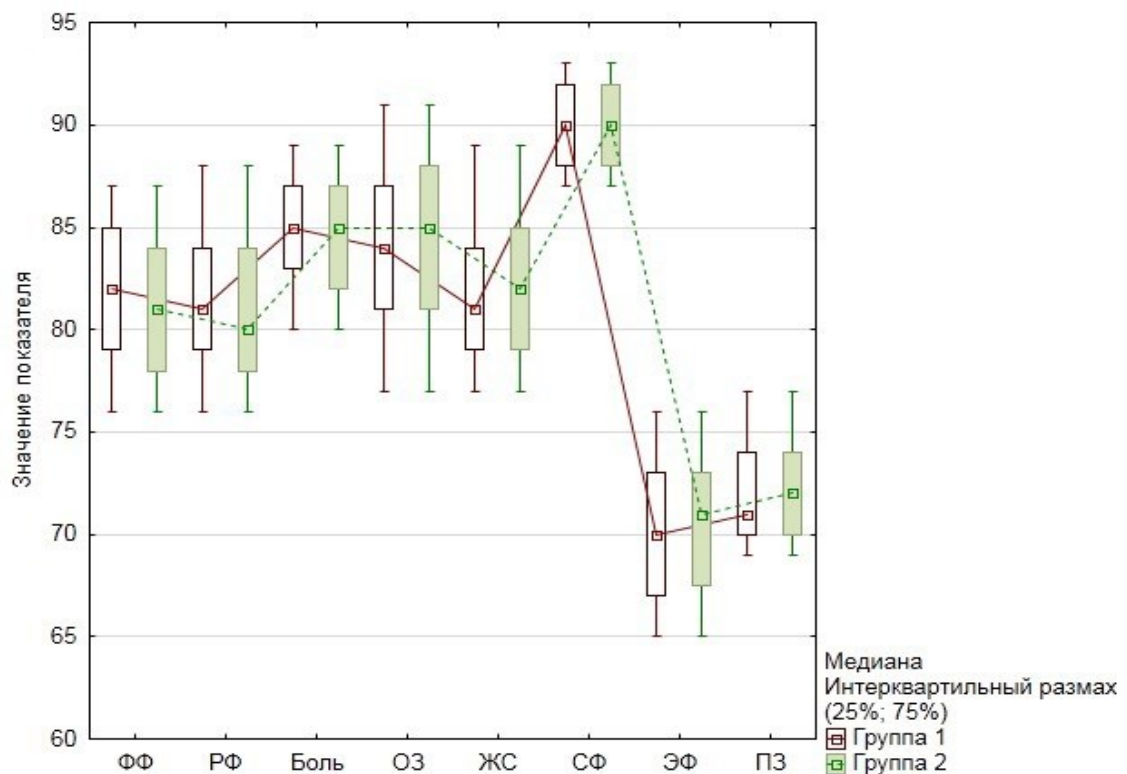


Рисунок 16 – Оценка качества жизни больных через 3 месяца после операции

Оценка качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 месяцев после вмешательства) представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Качество жизни пациентов в группах через 6 месяцев после операции

Показатель	Группа 1 Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Группа 2 Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Уровень значим. – p
Физическое функционирование	92 [89; 93]	91 [88; 93]	p=0,085
Ролевое функционирование	93 [90; 94]	92 [89; 94]	p=0,294
Боль	95 [92; 95]	94 [92; 95]	p=0,059
Общее здоровье	86 [82; 88]	85 [82; 88]	p=0,635
Жизнеспособность	90 [89; 92]	91 [89; 92]	p=0,056
Социальное функционирование	91 [89; 92]	90 [89; 92]	p=0,197
Эмоциональное функционирование	82 [80; 84]	83 [81; 85]	p=0,059
Психологическое здоровье	80 [78; 82]	80 [78; 82]	p=0,760

Медиана боли была наиболее высокой в обеих группах и составляла в 1 группе 95 [92; 95] и во 2 группе 94 [92; 95] баллов. Наиболее низкими в обеих группах остались показатели психологического здоровья и эмоционального функционирования, в 1 группе медиана ПЗ составила 80 [78; 82] и ЭФ 82 [80; 84] балла, во 2 группе 83 [81; 85] и 80 [78; 82] балла соответственно.

На рисунке 17 продемонстрировано также, что показатели жизнеспособности в 1 группе составили 90 [89; 92] балла, а во 2 группе 91 [89; 92], что значимо не различается ( $p > 0,05$ ).

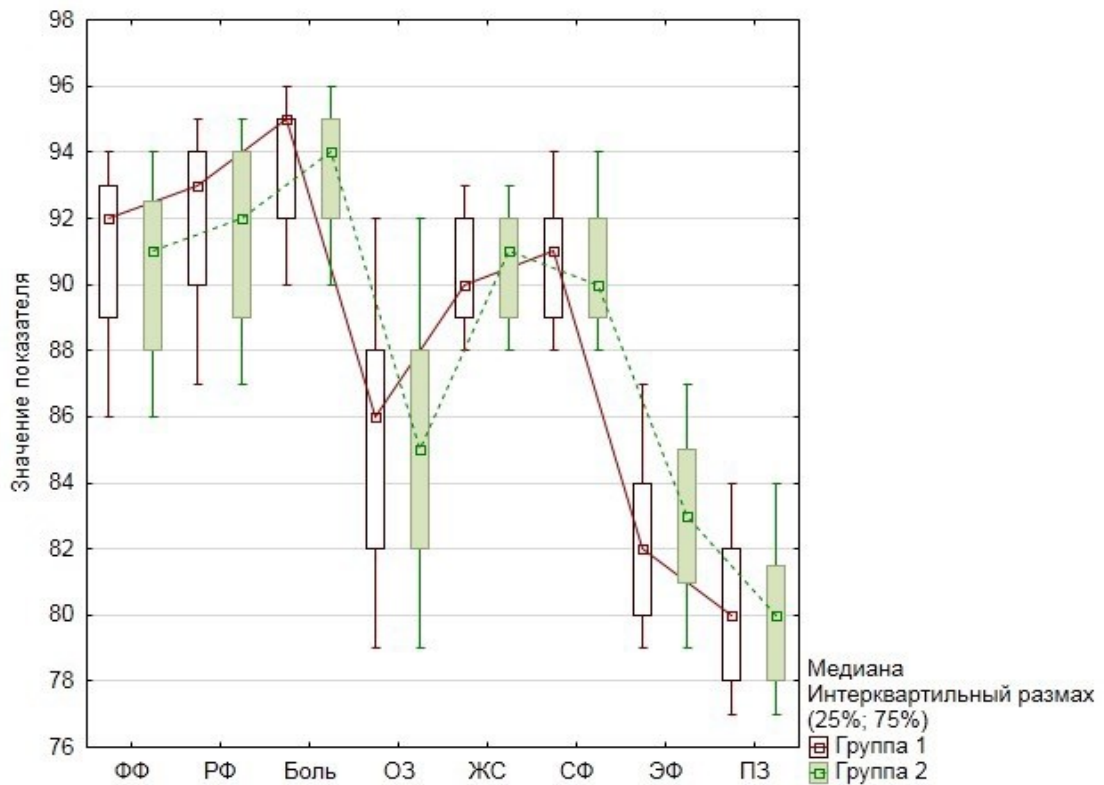


Рисунок 17 – Оценка качества жизни больных через 6 месяцев после операции

Проведенный анализ различных методов исследования при патологии щитовидной железы, анализ непосредственных результатов лечения позволили выделить персонифицированный алгоритм диагностики и лечения одноузлового эутиреоидного зоба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время среди патологии эндокринной системы заболевания ЩЖ являются наиболее распространенными [124]. Самой частой тиреоидной патологией среди взрослого населения являются узловые новообразования ЩЖ [7, 147, 151]. Злокачественный потенциал узлов ЩЖ определяется всесторонним клиническим обследованием больного, включающим сбор анамнеза, данные осмотра, УЗИ щитовидной железы [140] и цитологического заключения, полученного при ПТАБ узлов железы. Однако, как показывают исследования, даже при использовании всего арсенала диагностических методов, точный гистологический диагноз до оперативного вмешательства устанавливается лишь в 70-90 % случаев [26, 118].

Тиреоидная хирургия сопряжена определенными сложностями, несмотря на разработанность и постоянное усовершенствование методик операций на ЩЖ [125]. Частота послеоперационных осложнений после вмешательства на ЩЖ достигает 52 %, среди которых повреждение гортанного нерва с последующим развитием паралича и пареза мышц гортани (23 %), гипопаратиреоз (23-67 %), послеоперационные кровотечения (2-7 %) и т.д., что приводит к полной инвалидизации больного [47, 48]. Несмотря на то, что 80-90 % узлов ЩЖ имеют доброкачественный характер, первостепенное клиническое значение отводится своевременной диагностике рака среди них, а также выбору оптимальной лечебной тактики [96].

В последнее десятилетие были обнаружены ряд молекулярных маркеров для ранней и дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ. В качестве маркеров могут выступать соматические онкоспецифичные изменения в геноме клеток ЩЖ такие как: точечные мутации в генах BRAF и изоформ гена RAS, перестройки генов RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$  и др. [59, 60]. Молекулярно-генетические исследования в последние годы становятся важной частью диагностических средств клинических онкологов, позволяя избежать

неоправданных операций на ЩЖ или, напротив, своевременно установить наличие злокачественного заболевания [123, 127].

Целью исследования являлось улучшение качества диагностики и лечения больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с применяемыми методами исследования биоптатов щитовидной железы: 1-группа (n=167) – пациенты с узловым эутиреоидным зобом, обследованные с использованием стандартных цитологических и гистологических методов и 2-группа (n=72) – пациенты с аналогичным диагнозом, дополнительно обследованные с применением молекулярно-генетического анализа. В исследование было включено 197 женщин и 42 мужчины с медианой возраста женщин 45 [50; 69], у мужчин 46 [31; 61] лет.

Критериями включения в исследования являлись больные в возрасте от 18 до 73 лет с диагнозом одноузловой эутиреоидный зоб и цитологическим заключением по Bethesda II-IV. Критериями невключения выступали: наличие злокачественного заключения (Bethesda V) по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, наличие множественных узловых новообразований щитовидной железы, больные с узловым эутиреоидным зобом младше 18 лет, отсутствие возможности наблюдения в отдаленном периоде. Критериями исключения являлся отказ пациента от участия в исследовании или отсутствие подписанного информированного согласия. При поступлении всех больных обследовали по комплексной программе, которая включала в себя физикальный осмотр, сбор анамнеза, жалоб, сопутствующие заболевания, результаты клинического обследования пациентов.

Во 2 группе пациентов применялся молекулярно-генетический метод исследования биологического материала узла ЩЖ: выявляли микроРНК: -146b, -221, -31, -375, -551b. Детекцию миРНК осуществляли с помощью проведения реакции обратной транскрипции с последующей ПЦР-РВ. Для выявления зрелых миРНК использовали метод stem-loop ОТ-ПЦР. Нормализацию проводили на геометрическое среднее содержания трех микроРНК: -29b, -23a и -197; все образцы анализировались на наличие мутации V600E в гене BRAF; осуществляли

полуколичественную оценку содержания матричных РНК генов *HMGA2* и *GCM2* методом ОТ-ПЦР-РВ; отношение митохондриальной и ядерной ДНК определяли с помощью ПЦР-РВ, используя метод  $2^{-\Delta Cq}$ . Для выполнения ПТАБ показаниями выступали наличие узла ЩЖ размером 1 см и более, а также менее 1 см в случае наличия клинических или ультразвукографических признаков, позволяющих предположить злокачественный характер новообразования.

Показаниями к оперативному вмешательству во всех группах исследования были компрессионный синдром, деформация передней поверхности шеи и Bethesda IV по данным ПТАБ. В 1 группе (n=167) компрессионный синдром был показанием к оперативному вмешательству у 50 больных (29,7 %), деформация передней поверхности шеи у 12 (7,3 %), данные ПТАБ у 105 (63 %) пациентов.

По результатам проведенного сравнительного анализа информативности методов, пальпация при наличии узла ЩЖ небольшого размера показала наиболее низкую диагностическую значимость ( $p < 0,001$ ). Также, нами у всех 239 больных изучались результаты клинического анализа крови на госпитальном этапе до операции. У пациентов первой группы уровень эритроцитов составлял  $4,1 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/л$ , а уровень лейкоцитов  $7,8 \pm 1,49 \cdot 10^9/л$ , во 2 группе  $4,1 \pm 0,23$  и  $8,0 \pm 1,43$  соответственно ( $p = 0,228$  и  $p = 0,437$ ). Статистически значимых различий не обнаружено ни по одному из показателей ( $p > 0,05$ ).

Среди 239 пациентов, вошедших в исследование, было 197 (82,4 %) женщин. Изучалась сопутствующая патология у всех 197 женщин (100 %) с узловыми новообразованиями ЩЖ ретроспективно по данным историй болезни. Миома матки диагностирована у 32,5 % женщин, фиброзно-кистозная мастопатия была выявлена у 19,2 %, эндометриоз у 8,6 % женщин, патология репродуктивной системы у 6 % пациенток.

Выполнен анализ ряда диагностических критериев УЗИ узловых новообразований ЩЖ в 1 группе. В группе TIRADS II у всех пациентов по данным гистологического заключения пришло доброкачественное заключение. Так, у 83,3 % больных было выявлено неопухоловое поражение, у 16,7 % – фолликулярная аденома. В группе TIRADS III у 52,1 % исследуемых при

гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, тогда как в 47,9 % случаях выявлена злокачественная опухоль. В группе TIRADS IV (риск малигнизации 6-17 %) у 11,1 % верифицировано неопухоловое поражение ЩЖ, в 29,6 % случаев выявлена фолликулярная аденома, а в 59,3 % случаях выявлен злокачественный процесс. В группе TIRADS V (риск малигнизации 26-87 %) в 8,3% случаях диагностирована фолликулярная аденома, а у 91,7 % больных выявлены злокачественные опухоли.

Таким образом, УЗИ позволяет надежно выявлять очевидно доброкачественные и злокачественные узлы. В случае проведенного диссертационного исследования статистически значимые результаты были обнаружены в 23,4 %, остальные же попадают в категорию подозрительных, что требует дальнейшего исследования.

Был проведен анализ ряда диагностических критериев цитологического и гистологического исследования узловых новообразований ЩЖ в 1 группе больных. В группе Bethesda II у 80,4 % пациентов по патогистологическому исследованию был выявлен доброкачественный процесс, тогда как в 19,6 % случаях – злокачественный. В группе Bethesda III у 57,2 % больных выявлено доброкачественное образование, а в 42,8 % случаях процесс оказался злокачественным. В группе Bethesda IV у 2,8 % пациентов верифицировано неопухоловое поражение, в 66,4 % случаях диагностирована фолликулярная аденома, а у 30,8 % пациентов обнаружена злокачественная опухоль.

На основании данных показателей рассчитаны основные диагностические критерии цитологического метода диагностики для 1 группы пациентов. Bethesda II (n=46): чувствительность – 63,8 %, специфичность – 73,2 %, ПЦПР – 75 %, ПЦОР – 66,7 %, точность – 70,7 %. Bethesda III (n=14): чувствительность – 66,7 %, специфичность – 72,5 %, ПЦПР – 57,1 %, ПЦОР – 71,4%, точность – 67,3 %. Bethesda IV (n=107): чувствительность – 60,7 %, специфичность – 70,6 %, ПЦПР – 69,4 %, ПЦОР – 62,1 %, точность – 65,4 %.

Проводился анализ ряда диагностических критериев УЗИ узловых новообразований ЩЖ у пациентов 2 группы. В данном исследовании в группу

TIRADS II (доброкачественные изменения ЩЖ) вошли 3 пациента, в 66,7 % был диагностирован коллоидный зоб, у 33,3 % – фолликулярная аденома. В группе TIRADS III (вероятно, доброкачественные изменения щитовидной железы) у 6,5 % пациентов при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, у 52,2 % выявлена фолликулярная аденома, тогда как в 41,3 % случаях выявлена злокачественная опухоль, что еще раз указывает на трудности УЗ-диагностики злокачественных опухолей в данной группе больных. В группе TIRADS IV (риск малигнизации 6-17 %) (n=10) у пациентов 20 % выявлено неопухоловое поражение, у 10 % выявлена фолликулярная аденома, и в 70 % случаев выявлен злокачественный процесс. В группу TIRADS V (риск малигнизации 26-87 %) в 7,7 % случаев диагностирована фолликулярная аденома, у 92,7% исследуемых выявлены злокачественные опухоли.

Таким образом, УЗИ позволяет надежно выявлять очевидно доброкачественные и злокачественные узлы, однако в проведенном нами диссертационном исследовании 22,2 % случаев попадают в категорию подозрительных и требуют дальнейшего исследования.

Выполнен анализ цитологического метода исследования в сравнении с гистологическим методом у пациентов 2 группы. В группе Bethesda II (21 пациентов) у 11 (52,4%) пациентов по патогистологическому исследованию (ПГИ) выявлен доброкачественный процесс, а вот у 10 (47,6 %) – злокачественный. В группе Bethesda III (7 пациентов) у 3 (42,8 %) пациентов по патогистологическому исследованию (ПГИ) выявлен доброкачественный процесс, а вот у 4 (57,2 %) – злокачественный. В группе Bethesda IV (44 пациента) у 25 (56,8 %) выявлена злокачественная опухоль. У 19 (43,2 %) выявлена фолликулярная аденома. Однако, в данной группе у двух пациентов были признаки злокачественного процесса (наличие дооперационного пареза гортани, подтвержденного осмотром ЛОР-врача), однако по ТАБ диагностирована фолликулярная опухоль.

У всех 239 пациентов нами анализировались среднее время оперативного вмешательства и средний объем доли ЩЖ согласно данным ультразвукового исследования. Среднее время операции в 1 группе составило 49 минут, во 2 группе 50 минут. Средний объем доли ЩЖ по данным УЗИ в 1 группе составил 31,7 мл, во 2 группе 31,2 мл. Значимых различий между 1 и 2 группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В госпитальном периоде у всех 100 % исследуемых между 1 и 2 группами анализировались послеоперационные осложнения. Так, транзиторный парез возвратного нерва был выявлен у 4,2% пациентов, транзиторный гипопаратиреоз у 1,2 %, кровотечение в раннем послеоперационном периоде у 1,2 больных, у 1,3 % постоянный парез возвратного нерва, у 0,4 % постоянный гипопаратериоз. Однако, при сравнении частоты осложнений между группами статистически значимых различий не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

В ходе исследования выполнялось сравнение гистологических данных между первой и второй группами. Согласно результатам исследования, у 63,1 % пациентов был выявлен Bethesda IV, у 28 % – Bethesda II, а у 8,7 % – Bethesda III. Исследуемые 2 группы были представлены больными с диагнозом узловой эутиреоидный зоб, которым был дополнительно выполнен молекулярно-генетический метод исследования новообразования в ЩЖ. Всего молекулярное тестирование было проведено на материале с 231 цитологического стекла от 100 % пациентов. Распределение по гистологическим диагнозам было следующим: папиллярный рак – 50 стекол (17 пациентов), фолликулярный вариант папиллярного рака – 15 (5), медуллярный рак – 8 (2), онкоцитарный рак – 2 (4), фолликулярный рак – 12 (41), фолликулярная аденома – 29 (96), доброкачественное образование – 5 (17).

Предполагалось, что мутация V600E в гене BRAF будет обнаружена только в образцах ПР (или ФВПР), поскольку не имеется данных, что данная мутация была обнаружена в других типах злокачественных или доброкачественных опухолей. В исследовании при ПР или ФВПР мутация V600E в гене BRAF выявлялась примерно в 40 % случаев. Мутация V600E в гене BRAF была

выявлена в одном образце ФР. Вероятно, это связано с трудностями установления точного диагноза и при пересмотре этот образец может быть отнесен к ФВПР.

Это вероятно, указывает на то, что образцы, определенные как ПР, большей частью тоже относились к его фолликулярному варианту, что также соотносится с тем, что при цитологическом анализе они в основном были отнесены к группам Bethesda III и IV, а несколько образцов даже к группе II.

Повышенный, относительно ДО, уровень экспрессии гена HMGA2 был характерен для ПР, ФВПР и для ФР, т.е. для злокачественных опухолей, состоящих из А-клеток ЩЖ. Для ПР этот уровень оказался повышен по сравнению с ДО в среднем в ~108 раз, а по сравнению с ФА в среднем в ~14 раз. Такая, относительно небольшая, разница с ФА связана с тем, что среди ФА тоже встретилось 16,5 % образцов с повышенным уровнем экспрессии HMGA2.

Это указывает на то, что, хотя экспрессия гена HMGA2 повышается при развитии злокачественных опухолей из тироцитов, это не всегда коррелирует со степенью злокачественности, т.е. и в индолентных опухолях экспрессия гена тоже может быть повышена.

В качестве маркера онкоцитов (клеток Гюртле) в образце мы использовали отношение митохондриальной и ядерной ДНК, поскольку они отличаются накоплением большого количества митохондрий (Maximo, 2000) [111]. Вообще, увеличение количества митохондрий в клетках опухоли указывает на небольшую скорость пролиферации, что в целом характерно для большинства опухолей ЩЖ, за исключением низко- и недифференцированных форм рака.

Уровень соотношения мтДНК/ядДНК был значительно увеличен в образцах ОР. При этом отдельные случаи с высокими показателями данного соотношения также наблюдались среди ДО, ФР и, в наибольшей степени, ФА. Интересно, что два образца ФА с экстремально высоким отношением мтДНК/ядДНК, сопоставимым с уровнем ОР, были классифицированы молекулярным классификатором как ОР. Кроме того, различные типы опухолей демонстрировали характерные профили экспрессии миРНК. Содержание миРНК-221 повышено при ПР (46 %), ФВПР (60 %), но особенно при ОР (100 %).

Повышенный уровень миРНК-221 был обнаружен так же в ряде образцов в группе ФА и ДО, большинство из которых молекулярным классификатором определяются как ОР.

На основании полученных данных нами была выполнена стратификация гистологического и молекулярно-генетического методов исследования. Цитологические образцы после молекулярно-генетического анализа разделились на следующие группы: доброкачественные новообразования; фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности; фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности; папиллярный; онкоцитарный; медуллярный рак.

В нашей работе молекулярная диагностика продемонстрировала достаточно высокие диагностические характеристики при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований. При анализе пациентов II группы с Bethesda II (10 человек), у которых по ПГИ диагностирован злокачественный процесс, по микроРНК также был диагностирован злокачественный процесс и у всех остальных пациентов с Bethesda II (11 человек) подтверждён доброкачественный процесс. У всех пациентов с Bethesda IV (25 пациентов), которым по гистологическому заключению выявлен злокачественный процесс, подтвердился онкопроцесс по данным молекулярно-генетического исследования, включая двух пациентов с клиническими признаками инвазивного процесса (наличие дооперационного пареза гортани, подтвержденного осмотром ЛОР-врача).

Для демонстрации эффективности молекулярного классификатора были отобраны образцы с цитологическими заключениями Bethesda III–IV. В исследование включены 51 пациент (148 стекол), из которых у 22 пациентов гистологический анализ не выявил показаний к хирургическому вмешательству. Молекулярный классификатор корректно идентифицировал 14 из этих 22 образцов (63,6 %) как доброкачественные, что потенциально позволило бы избежать хирургического лечения. Среди 29 пациентов с гистологически подтвержденным злокачественным процессом классификатор допустил ошибку

лишь в одном случае (3,5 %) – у пациента с малоинвазивной фолликулярной карциномой.

Для 7 случаев расхождения результатов молекулярного анализа и ПГИ было проведено экспертное гистологическое исследование, в результате которого в 3 случаях гистологический диагноз «фолликулярная аденома» был изменен на злокачественный (2 ФВПР и 1 ФР), и 4 случаях статус злокачественности не претерпел изменений.

Результаты исследования показали высокую специфичность и чувствительность выявления всех основных типов рака ЩЖ с помощью молекулярного теста, и только чувствительность выявления ФР оказалась достаточно низкой (58 % против 86-100 % для других типов карциномы). Поскольку предполагается, что конечной целью молекулярно-генетического тестирования узлов ЩЖ состоит в том, чтобы выделить пациентов, у которых риск злокачественного поражения не высокий и которым не требуется хирургическое вмешательство, то наиболее важными характеристиками теста являются предсказательная ценность отрицательного результата и, в меньшей степени, предсказательная ценность положительного результата.

В проведенном нами исследовании ПЦПР молекулярного теста при выявлении рака составила 76,6 %, что является удовлетворительным результатом, однако ПЦОР получилась только 92,3 %, что несколько ниже желаемых 94-97 %. Однако, следует иметь в виду, что чувствительность и специфичность характеризуют тест независимо от встречаемости рака (в данном случае в выборке), а ПЦОР и ПЦПР зависят от этого параметра. В данном исследовании встречаемость рака составила 50 %, что превышает ожидаемую встречаемость рака в группах Bethesda III-IV – 30 %. Соответственно, если пересчитать предсказательные ценности при встречаемости рака 30 %, то ПЦПР получится 56,4 %, а ПЦОР – 96,8%.

Таким образом, ПЦОР оказывается больше 95 %, что считается необходимым для теста, чтобы по его результатам можно было отказаться от хирургического лечения. ПЦПР снизилась до 56 %, что означает, что только в

половине случаев при положительном результате (злокачественная опухоль) будет действительно выявлен рак, однако, это все равно лучше указанных выше 25-40 %, которые будут если оперировать все узлы с цитологическим заключением Bethesda III-IV.

На основании проделанной работы разработан, описан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19 г.), позволяющий уменьшить количество необоснованных операций на щитовидной железе при доброкачественном поражении и вовремя выявить злокачественное поражение, требующее хирургического лечения.

В отдаленном периоде в группах анализировалось качество жизни пациентов с узловым зобом с помощью опросника SF-36. Качество жизни было изучено у всех 239 пациентов до оперативного лечения, у 87,4 % пациентов через 4 недели после операции, у 71,9 % пациента спустя 3 месяца и у 56,4 % спустя 6 месяцев после операции. Наиболее низкими показателями в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов являлись показатели эмоционального функционирования и психологического здоровья. Так, в 1 группе медиана эмоционального функционирования составила 70 баллов и психологического здоровья 71 балл. Во 2 группе медиана показателя эмоционального функционирования составила 71 и психологического здоровья 72 балла ( $p=0,281$  и  $p=0,148$  соответственно). Наиболее высоким в обеих группах оказался показатель социального функционирования в 1 и во 2 группах 90 баллов ( $p=0,558$ ). Медиана показателя физического функционирования составила в 1 группе 82 балла, во 2 группе 81 балл ( $p=0,235$ ).

Также анализировалось качество жизни пациентов спустя 6 месяцев после вмешательства на ЩЖ. Медиана боли была наиболее высокой в обеих группах и составляла в 1 группе 95 и во 2 группе 94 балла. Наиболее низкими в обеих группах остались показатели психологического здоровья и эмоционального функционирования. В 1 группе медиана психологического здоровья составила 80 и эмоционального функционирования 82 балла, во 2 группе 83 и 80 баллов

соответственно. Медиана жизнеспособности в 1 группе составила 90 баллов, а во 2 группе 91, что значимо не различалось ( $p > 0,05$ ).

Проведенный анализ различных методов исследования при патологии ЩЖ, анализ непосредственных результатов лечения, качества жизни в отдаленном периоде позволили выделить алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы (рисунок 18).

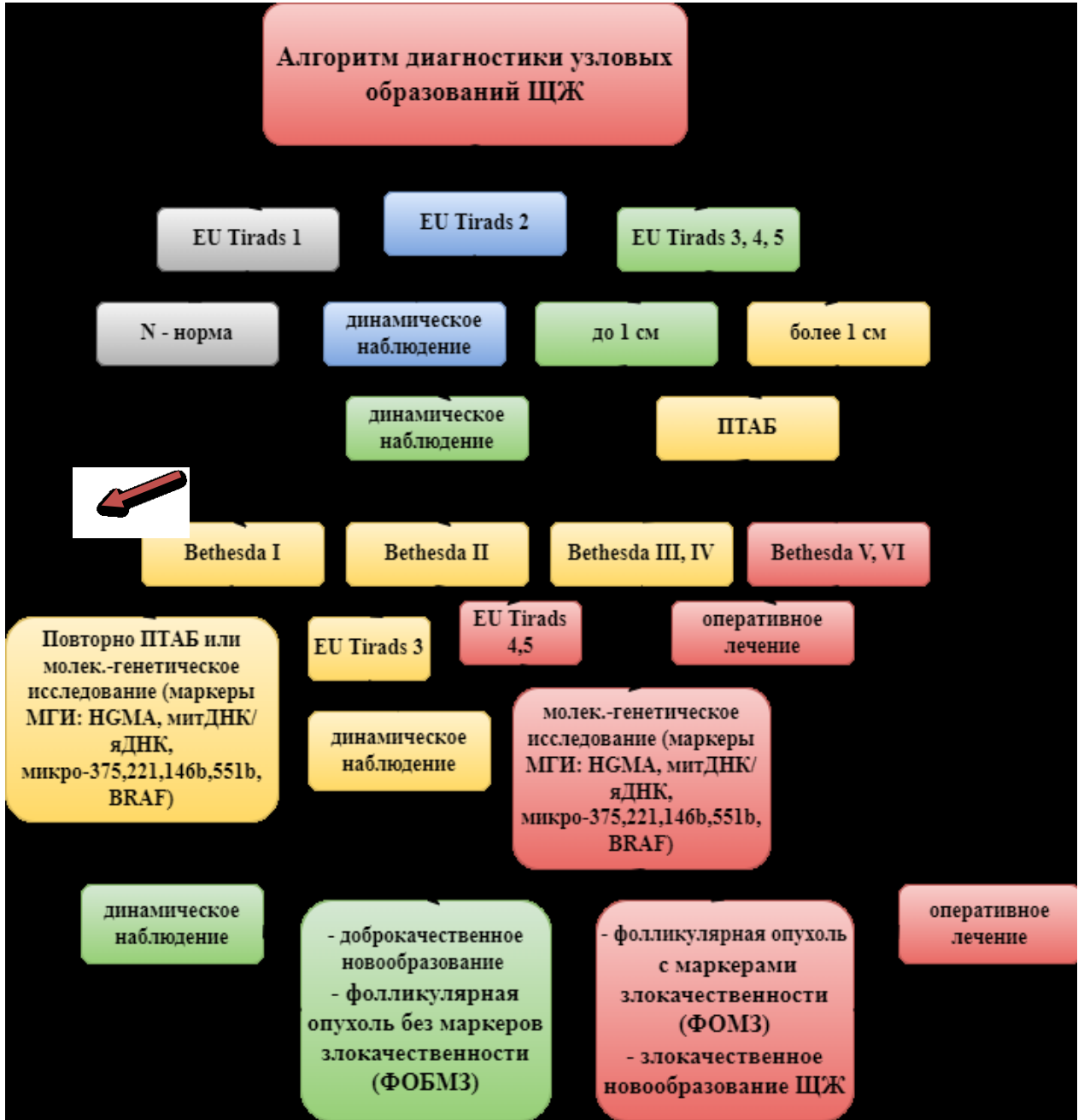


Рисунок 18 – Алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы

## Выводы

1. При оценке клинических инструментальных и методов диагностики узловых новообразований ЩЖ было выявлено, что пальпация при наличии узла небольшого размера имеет наиболее низкую диагностическую значимость в сравнение с УЗ-исследованием ( $p < 0,001$ ); при сравнении ультразвукового и гистологического метода исследования у 23,4 % больных 1 группы и у 22,2 % 2 группы УЗИ с TIRADS II и TIRADS V позволило точно верифицировать характер новообразования ЩЖ, остальные же попадают в категорию подозрительных ( $p < 0,001$ ).

2. Результаты исследования показали достаточно высокие показатели основного диагностического критерия молекулярно-генетического метода в сравнении с цитологическим методом: диагностическая точность (ДО – 98,4 % / II – 73,8 %, ФОБМЗ – 82 % / III – 68,4 %, ФОМЗ – 78,1 % / IV – 62,3 %). Таким образом данные МГИ превосходят данные цитологического исследования ( $p < 0,001$ ).

3. Для ПР и ФВПР характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b, миРНК-31, миРНК-221 и миРНК-551b, при этом мутация V600E в гене BRAF при ПР или ФВПР выявлялась в 40 % случаев; для ОР характерно повышение соотношения митохондриальной к ядерной ДНК и миРНК-221 (100 %); для медуллярного рака характерно значительное повышения уровня миРНК-375 (100 %).

4. Показаниями к выполнению молекулярно-генетического исследования узловых новообразований щитовидной железы являются неопределенные результаты цитологического исследования: III и IV класс по Bethesda, а также противоречивые результаты цитологического, УЗ-исследований ( $p < 0,001$ ). Так, на основании полученных результатов был разработан и внедрен персонафицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ с применением молекулярно-генетического метода исследования.

## Практические рекомендации

1. Молекулярно-генетическое исследование позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определить тип злокачественного поражения и степень биологической агрессивности опухоли щитовидной железы.

2. Наиболее целесообразно использование молекулярного исследования при получении неопределенных результатов цитологического заключения: III и IV класс по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

3. С помощью молекулярно-генетического метода возможно снижение количества необоснованных операций с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы, что является одним из механизмов снижения послеоперационных осложнений.

4. С целью дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы, III и IV класс по Bethesda рекомендовано применять определение мутации в гене HGMA, митДНК/ядНК, микро-375, 221, 146b, 551b, BRAF.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГР – гюртлеклеточный рак

ДО – доброкачественное образование

ЖС – жизнеспособность

КТ – компьютерная томография

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

миРНК – микроРНК

МР – медуллярный рак

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЗ – общее здоровье

ОР – онкоцитарный рак

ОТ-ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПЗ – психологическое здоровье

ПР – папиллярный рак

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПТАБ – пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия

ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата

ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РФ – ролевое функционирование

СФ – социальное функционирование

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

тРНК – транспортная РНК

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – фолликулярная аденома

ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака

ФОБМЗ – фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности

ФОМЗ – фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности

ФР – фолликулярный рак

ФФ – физическое функционирования

ЩЖ – щитовидная железа

ЭФ – эмоциональное функционирование

ААСЕ – Американская ассоциация клинических эндокринологов

АТА – Американская тиреоидологическая ассоциация

Bethesda – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

BRAF, RAS – внутриклеточных сигнальных молекул

RET, NTRK, ALK – рецепторы

TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data Systems

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, С.А. Влияние галектина-3 на Fas-опосредованный апоптоз в клетках опухолей щитовидной железы человека / С. А. Александрова, Л. Б. Гинкул, М. Е. Борискова // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 4.
2. Аметов, А. С. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом / А. С. Аметов, Л. В. Кондратьева, Л. А. Бугова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 51-55.
3. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С. С. Корытько, И. М. Хмара, О. Б. Салко, В. В. Антипов // Медицинские новости. – 2013. – №3. – С. 42-48.
4. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – СПб. : Питер, 2001. – 416 с.
5. Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора / С. Е. Титов, С. А. Лукьянов, Е. С. Козорезова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. Т. 68, № 6. – С. 741-751.
6. Гилязутдинов, И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. – М. : МЕДпрессинформ, 2004. – 464 с.
7. Гринева, Е. Н. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых новообразований щитовидной железы / Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, Е. В. Горюшкина // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 51. – С. 10-15.
8. Диагностика и лечение функциональной автономии щитовидной железы / Е. К. Егорычева, Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 9. – С. 14-21.

9. Диагностика новообразований щитовидной железы / В. А. Качко, Г. В. Семкина, Н. М. Платонова [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 109-127.
10. Желонкина, Н. В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Радиация и риск / Н. В. Желонкина, А. С. Пойтина, В. В. Польшкин // Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2016. – Т. 25? № 3. – С. 35-45.
11. Зайратьянц, О. В. Болезни эндокринной системы, расстройства питания / О. В. Зайратьянц, М. А. Пальцев, Л. В. Кактурский // Патологическая анатомия: национальное руководство. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 784-905.
12. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Ф. М. Абдулхабирова, Г. А. Герасимов. – Москва : Контин-Принт, 2012. – 232 с.
13. Каприна, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
14. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 40-42.
15. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых 2015 год / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 5-12.
16. Лазарев, А. Ф. Клиническое значение экспрессии Ki-67, p53, bcl-2 в первичном опухолевом очаге при оценке прогноза почечно-клеточного рака / А. Ф. Лазарев, В. С. Дорошенко, С. А. Варламов // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 15.
17. Лушников, Е. Ф. О классификации патологии щитовидной железы / Е. Ф. Лушников // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 48, № 4. – С. 3-5.

18. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы / О. С. Сердюкова, С. Е. Титов, Е. С. Малахина, О. Д. Рымар // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 140-148.
19. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы / В. Д. Якушина, Л. В. Лернер, Т. П. Казубская [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 55-64.
20. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 22-30.
21. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых новообразований щитовидной железы / О. А. Нечаева, Л. Г. Бавыкина, А. А. Глазков, Т. А. Бритвин // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 1-1. – С. 23-27.
22. Пастернак, И. А. Классификационные и диагностические аспекты патологии щитовидной железы на современном этапе (обзор литературы) / И. А. Пастернак, Е. Л. Казачков, А. Е. Пастернак // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 108-115.
23. Первичный гиперпаратиреоз: клиника диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 40-77.
24. Петунина, Н. А. Болезни щитовидной железы / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
25. Принципы диагностики и лечения узлового зоба / Т. Ю. Демидова, И. Н. Дроздова, Н. П. Потехин, Ф. А. Орлов // Медицинский совет. – 2016. – №3. – С. 86-91.
26. Профилактика и лечение нарушений подвижности голосовых складок при операциях на щитовидной железе / П. С. Ветшев, О. Ю. Карпова, К. Е. Чилингарида [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 10. – С. 28-34.

27. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, И. А. Абесадзе [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 22-26.
28. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 7-14.
29. Свириденко, Н. Ю. Функциональная автономия щитовидной железы / Н. Ю. Свириденко // Врач. – 2002. – № 4. – С. 21-23.
30. Скоробогатов, В. М. Оптимизация хирургической стратегии лечения узлов щитовидной железы / В. М. Скоробогатов, М. А. Маканин, В. В. Гурденидзе // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 2. – С. 72-76.
31. Слепцов, И. В. Узлы щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения / И. В. Слепцов. – СПб. : СПб. ун-та, 2009. – 96 с.
32. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых новообразований щитовидной железы / С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 150-155.
33. Терминологические и классификационные аспекты бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы / Г. В. Семкина, Ф. М. Абдулхабирова, В. А. Смирнова, В. Э. Ванушко // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – Т.8, № 4. – С. 18-24.
34. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / О. К. Хмельницкий. – СПб. : СОТИС, 2002. – 274 с.
35. Шапиро, Н. А. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н. А. Шапиро, Т. Н. Камнева. – М. : 2003. – С.86.
36. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology / J. Y. Lee, J. H. Baek, E. J. Ha [et al.] //

Korean J Radiol. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 840-860. – <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0578>.

37. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer / K. C. Bible, E. Kebebew, J. Brierley [et al.] // Thyroid. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 337-386.

38. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma / L. A. Niemeier, H. Kuffner Akatsu, C. Song [et al.] // Cancer. – 2012. – Vol. 118, № 8. – P. 2069-2077. – <https://doi.org/10.1002/cncr.26425>.

39. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma / H.G. Vuong, U. N. Duong, A. M. Altibi [et al.] // Endocr. Connect. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. R8-R17. – <https://doi.org/10.1530/EC-17-0010>.

40. A prospective study of combined ultrasonography and needle aspiration biopsy in the assessment of the hypofunctioning thyroid nodule / P. G. Walfish, E. Hazani, H. T. Strawbridge [et al.] // Surgery. – 1977. – Vol. 82, № 4. – P. 474-482.

41. A stepwise analysis of the diagnostic algorithm for the prediction of malignancy in thyroid nodules / B. L. Huang, J. A. Chabot, J. A. Lee, J. H. Kuo // Surgery. – 2020. – Vol. 167, № 1. – P. 28-33.

42. A survey of current approaches to thyroid nodules and thyroid operations / A. Isik, D. Firat, I. Yilmaz [et al.] // Int J Surg. – 2018. – Vol. 54. – P. 100-104.

43. Abrosimov, A. Y. Cells of Benign and Borderline Thyroid Tumor Express Malignancy Markers / A. Y. Abrosimov, N. Y. Dvinskikh, A. V. Sidorin // Bull Exp Biol Med. – 2016. – Vol. 160, № 5. – P. 698-701.

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

45. Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age / R. Villar-Taibo, D. Peteiro-González, J. M. Cabezas-Agrícola [et al.] // Oncol Lett. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 3501-3507. – <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5948>.

46. Albarel, F. From nodule to differentiated thyroid carcinoma: contributions of molecular analysis in 2012 / F. Albarel, D. Conte-Devolx, C. Oliver // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2012. – Vol. 73, № 3. – P. 155-164.
47. Aleksakhina, S. N. Cancer Therapy Guided by Mutation Tests: Current Status and Perspectives / S. N. Aleksakhina, E. N. Imyanitov // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 10931. – <https://doi.org/10.3390/ijms222010931>.
48. Alexander, E. K. Diagnosis of thyroid nodules / E. K. Alexander, E. S. Cibas // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 533-539.
49. Alexander, E. K. Management of thyroid nodules / E. K. Alexander, G. M. Doherty, J. A. Barletta // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 540-548.
50. Ali, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. / S. Z. Ali, E. S. Cibas. – New York : Springer, 2018. – 236 p.
51. American Association of Clinical Endocrinologist, 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.] // *Endocrine Practice*. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1-50.
52. Amplification-based method for microRNA detection / Y. Shen, F. Tian, Z. Chen [et al.] // *Biosens Bioelectron*. – 2015. – Vol. 71. – P. 322-331.
53. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules / M. N. Nikiforova, S. Mercurio, A. I. Wald [et al.] // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 8. – P. 1682-1690. – <https://doi.org/10.1002/cncr.31245>.
54. Andrioli, M. Sonography of Normal and Abnormal Thyroid and Parathyroid Glands / M. Andrioli, R. Valcavi // *Front Horm Res*. – 2016. – Vol. 45. – P. 1-15. – <https://doi.org/10.1159/000442273>.
55. Association analysis between the interaction of RAS family genes mutations and papillary thyroid carcinoma in the Han Chinese population / M. Jin, Z. Li, Y. Sun [et al.] // *Int J Med Sci*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 441-447. – <https://doi.org/10.7150/ijms.50026>.

56. Autoimmune thyroid disorders / A. Antonelli, S. M. Ferrari, A. Corrado [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 174-180.
57. Bauch, K. Epidemiology of functional autonomy / K. Bauch // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1998. – Vol. 106, № 4. – P. 16-22.
58. Benign nodular goitre presenting as acute airway obstruction / D. Abraham, N. Singh, B. Lang [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2007. – Vol. 77, № 5. – P. 364-367.
59. Bhaijee, F. Molecular analysis of thyroid tumors / F. Bhaijee, Y. E. Nikiforov // *Endocr. Pathol.* – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 126-133.
60. BRAF and NRAS Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma and Concordance in BRAF Mutations between Primary and Corresponding Lymph Node Metastases / N. Fakhruddin, J. Mark, N. Michael [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7, № 1 : 4666. – <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04948-3>.
61. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: Underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma / N. P. Otori, R. Singhal, M. N. Nikiforova [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2013. – Vol. 121, № 4. – P. 197-205.
62. Cameselle-Teijeiro, J. M. Pitfalls in Challenging Thyroid Tumors: Emphasis on Differential Diagnosis and Ancillary Biomarkers / J. M. Cameselle-Teijeiro, C. Eloy, M. Sobrinho-Simões // *Endocr Pathol.* – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 197-217.
63. Cha, Y. J. Next-generation sequencing in thyroid cancer / Y. J. Cha, J. S. Koo // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 322. – <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1074-7>.
64. Characterization of Subtypes of BRAF-Mutant Papillary Thyroid Cancer Defined by Their Thyroid Differentiation Score / L. Boucai, V. Seshan, M. Williams [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107, № 4. – P. 1030-1039. – <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab851>.
65. Christenson, R.H. Committee on Evidence Based Laboratory Medicine of the International Federation for Clinical Chemistry Laboratory Medicine. Evidence-based laboratory medicine – a guide for critical evaluation of in vitro laboratory testing /

R. H. Christenson, Committee on Evidence Based Laboratory Medicine of the International Federation for Clinical Chemistry Laboratory Medicine // *Ann Clin Biochem.* – 2007. – Vol. 44, №2. – P. 111-130.

66. Ciampi, R. RET/PTC rearrangement and BRAF mutation in thyroid tumorigenesis / R. Ciampi, Y. E. Nikiforov // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148, № 3. – P. 936-941. – <https://doi.org/10.1210/en.2006-0921>.

67. Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 1159-1165. – <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>.

68. Cibas, E. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E. Cibas, S. Ali // *Thyroid.* – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 1341-1346. – <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.

69. Clerc, J. Radioiodine therapy of thyroid autonomy / J. Clerc // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 65, № 2. – P. 138-156.

70. Clinical impact of testing for mutations and microRNAs in thyroid nodules / J. W. Sistrunk, A. Shifrin, M. Frager [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2019. – Vol. 47, № 8. – P. 758-764. – <https://doi.org/10.1002/dc.24190>.

71. Clinical review 84: Thyroid autonomy: mechanism and clinical effects / S. Dremier, F. Coppee, F. Delange [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 12. – P. 4187-4193. – <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954013>.

72. Clinicopathologic implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer: a subgroup analysis of 3130 cases in a single center / J. Y. Lim, S. W. Hong, Y. S. Lee [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, №11. – P. 1423-1430. – <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0036>.

73. Color-flow Doppler sonography in Graves' disease: «thyroid inferno» / P. W. Rails, D. S. Mayekawa, K. P. Lee [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 1988. – Vol. 150, № 4. – P. 781-784. – <https://doi.org/10.2214/ajr.150.4.781>.

74. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears / S. E. Titov, M. K. Ivanov, P. S. Demenkov [et al.] //

BMC Cancer. – 2019. – Vol. 28, №1. – P. 1010. – <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6154-7>.

75. Contrast-Enhanced CT-Based Radiomics for the Differentiation of Nodular Goiter from Papillary Thyroid Carcinoma in Thyroid Nodules / Z. Li, H. Zhang, W. Chen, H. Li // *Cancer Manag Res.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1131-1140. – <https://doi.org/10.2147/CMAR.S353877>

76. Cytologic Diagnosis of Oncocytic Neoplasms of the Thyroid Gland: The Importance of the Clinical Scenario / P. Straccia, G. Santeusano, F. Pierconti [et al.] // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2019. – Vol. 27, № 10. – P. 726-731.

77. Dean, D. S. Epidemiology of thyroid nodules / D. S. Dean, H. Gharib // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 901-911. – <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.019>.

78. Detection of BRAF(V600E) Mutations in Papillary Thyroid Carcinomas by Peptide Nucleic Acid Clamp Real-Time PCR: A Comparison with Direct Sequencing / D. Jeong, Y. Jeong, S. Lee [et al.] // *Korean J Pathol.* – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 61-67.

79. Diagnostic Value of Different 3-D Shear Wave Elastography Sections in the Diagnosis of Thyroid Nodules / Z. Hu, M. Lu, X. Wang [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2022. – Vol. 48, № 9. – P. 1957-1965. – <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.05.036>.

80. Discrimination of malignant from benign thyroid lesions through neural networks using FTIR signals obtained from tissues / A. Santillan, R. C. Tomas, R. Bangaol [et al.] // *Anal Bioanal Chem.* – 2021. – Vol. 413, № 8. – P. 2163-2180. – <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03183-0>.

81. Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review / N. Arora, T. Scognamiglio, B. Zhu, T. J. Fahey // *World J Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 7. – P. 1237-1246. – <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9484-1>.

82. Down-regulation of miR-7-5p and miR-548ar-5p predicts malignancy in indeterminate thyroid nodules negative for BRAF and RAS mutations / E. Macerola, A. M. Poma, A. Proietti [et al.] // *Endocrine.* – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 677-686.

83. Effect of iodine on earlystage thyroid autonomy / K. Müller, K. Krohn, M. Eszlinger [et al.] // *Genomics*. – 2011. – Vol. 97, № 2. – P. 94-100.
84. Elastography in the evaluation of thyroid nodules / C. Paredes-Manjarrez, A. Magdalena-Buitrago, G. Meza-Hernández [et al.] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. – 2017. – Vol. 55, № 4. – P. S402-S407.
85. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules / T. Rago, F. Santini, M. Scutari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92, № 8. – P. 2917-2922. – <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0641>.
86. European Thyroid Association Guidelines 55 regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics / R. Paschke, S. Cantara, A. Crescenzi [et al.] // *Eur. Thyroid J*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 115-129.
87. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem / R. Krysiak, A. Kędzia, K. Kowalcze, B. Okopień // *Wiad Lek*. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 376-385.
88. Fisher, S. B. The incidental thyroid nodule / S. B. Fisher, N. D. Perrier // *CA Cancer J Clin*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 97-105.
89. Follicular thyroid carcinoma presenting with multiple skull metastases on CT and MRI: A case report and literature review / Y. Liu, X. Liu, X. Chen [et al.] // *Radiol Case Rep*. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. 3260-3265. – <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.054>.
90. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers / I. Landa, T. Ibrahimasic, L. Boucai [et al.] // *J Clin Invest*. – 2016. – Vol. 126, № 3. – P. 1052-1066. – <https://doi.org/10.1172/JCI85271>.
91. Gharib, H. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment / H. Gharib, E. Papini // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 707-735. – <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.009>.
92. Giant Intrathoracic Goiter of Atypical Presentation: A Case Report / M. B. Iriarte, E. I. Morales, M. Velásquez [et al.] // *Clin Pathol*. – 2020. – Vol. 13 : 2632010X20916741. – <https://doi.org/10.1177/2632010X20916741>.

93. Goldfarb, M. Differences in the management of thyroid nodules in children and adolescents as compared to adults / M. Goldfarb, C. Dinauer // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 466-473. – <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000754>.
94. Hanba, C. What is the Utility of Genetic Testing in Indeterminate Thyroid Nodules? / C. Hanba, S. S. Khariwala // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131, № 11. – P. 2399-2400. – <https://doi.org/10.1002/lary.29435>.
95. Haugen, B. K. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. K. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible [et al.] // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 1-133. – <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
96. Haugen, B. The 2015 American Thyroid Association Evidence-Based Guidelines for Management of Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Key Recommendations / B. Haugen // *Practical Management of Thyroid Cancer.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 17-20.
97. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers / Z. Liu, P. Hou, M. Ji [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 8. – P. 3106-3116. – <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0273>.
98. Holt, E. H. Current Evaluation of Thyroid Nodules / E. H. Holt // *Med Clin North Am.* – 2021. – Vol. 105, № 6. – P. 1017-1031. – <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.006>.
99. Howell, G. M. RAS mutations in thyroid cancer / G. M. Howell, S. P. Hodak, L. Yip // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18, № 8. – P. 926-932. – <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0072>.
100. Hsiao, S. J. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis / S. J. Hsiao, Y. E. Nikiforov // *Endocr Relat Cancer.* – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. T301-313. – <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0166>.

101. Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study / Y. Du, Y. Gao, F. Meng [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11 : e111937. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111937>.
102. Kant, R. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management / R. Kant, A. Davis, V. Verma // Am Fam Physician. – 2020. – Vol. 102, № 5. – P. 298-304.
103. Kobaly, K. Contemporary Management of Thyroid Nodules / K. Kobaly, C. S. Kim, S. J. Mandel // Annu Rev Med. – 2022. – Vol. 73. – P. 517-528.
104. Kondo, T. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia / T. Kondo, S. Ezzat, S. L. Asa // Nat Rev Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 292-306.
105. Krohn, K. Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy / K. Krohn, R. Paschke // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 3336-3345. – <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7642>.
106. Long-term Effects of Radioiodine in Toxic Multinodular Goiter: Thyroid Volume, Function, and Autoimmunity / C. Roque, F. S. Santos, T. Pilli [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 7 : dgaa214. – <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa214>.
107. Low Prevalence of TERT Promoter, BRAF and RAS Mutations in Papillary Thyroid Cancer in the Greek Population / M. Argyropoulou, A. S. Veskoukis, P. M. Karanatsiou [et al.] // Pathol Oncol Res. – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 347-354.
108. Magri, F. The role of elastography in thyroid ultrasonography / F. Magri, S. Chytiris, L. Chiovato // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 416-422.
109. Malhi, H. S. Ultrasound of Thyroid Nodules and the Thyroid Imaging Reporting and Data System / H. S. Malhi, E. G. Grant // Neuroimaging Clin N Am. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 285-300.
110. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American Thyroid Association

management guidelines / J. H. Yoon, H. S. Lee, E. K. Kim [et al.] // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278, № 3. – P. 917-924. – <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150056>.

111. Maximo, V. Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance / V. Maximo, M. Sobrinho-Simoes // *Virchows*. – 2000. – Vol. 437. – P. 107-115.

112. Maxwell, C. Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules / C. Maxwell, J. A. Sipos // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 61-84.

113. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules / X. Wei, Y. Li, S. Zhang, M. Gao // *Head Neck*. – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 309-315.

114. MicroRNAs Involved in Oxidative Stress Processes Regulating Physiological and Pathological Responses / Y. Xu, X. Huang, Q. Luo, X. Zhang // *Microna*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 164-180.

115. Mohamad Pakarul Razy, N. H. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Thyroid Nodular Hyperplasia and Papillary Thyroid Carcinoma: A Tertiary Health Care Centre Based Study / N. H. Mohamad Pakarul Razy, W. F. Wan Abdul Rahman, T. T. Win // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 277-282.

116. Moura, M. M. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma / M. M. Moura, B. M. Cavaco, V. Leite // *Endocr Relat Cancer*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. R235-52. – <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0070>.

117. Mutation of RAS gene in follicular-differentiated thyroid tumors and its significance / L. P. Liu, J. Y. Hao, H. Pan [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 49, № 3. – P. 256-261.

118. Nambron, R. Diagnosis and Evaluation of Thyroid Nodules-the Clinician's Perspective / R. Nambron, R. Rosenthal, D. Bahl // *Radiol Clin North Am*. – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. 1009-1018. – <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.007>.

119. Niedziela, M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children / M. Niedziela // *Endocr Relat Cancer*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 427-453.

120. Nikiforov, Y. E. Role of molecular markers in thyroid nodule management: Then and now / *Endocr Pract.* – 2017. – Vol. 23. – P. 979-988. – <https://doi.org/10.4158/EP171805.RA>.
121. Nikiforov, Y. E. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer / Y. E. Nikiforov, M. N. Nikiforova // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7, № 10. – P. 569-580.
122. Otori, N. P. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations / N. P. Otori, K. E. Schoedel // *Acta Cytol.* – 2011. – Vol. 55, № 6. – P. 492-498.
123. Oncogenes and thyroid tumors / L. Lacroix, J.C. Soria, J.M. Bidart, M. Schlumberger // *Bull Cancer.* – 2005. – Vol. 92, № 1. – P. 37-43.
124. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms / Z. W. Baloch, S. L. Asa, J. A. Barletta [et al.] // *Endocr Pathol.* – 2022. – Vol. 33, № 1. – P. 27-63.
125. Paschou, S. A. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up / S. A. Paschou, A. Vryonidou, D. G. Goulis // *Maturitas.* – 2017. – Vol. 96. – P. 1-9.
126. Pemayun, T. G. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules / T. G. Pemayun // *Acta Med Indones.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 247-257.
127. Pitsava, G. PRKAR1A and Thyroid Tumors / G. Pitsava, C. A. Stratakis, F. R. Faucz // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 15 : 3834. – <https://doi.org/10.3390/cancers13153834>.
128. Poller, D. N. Molecular pathology and thyroid FNA / D. N. Poller, S. Glaysher // *Cytopathology.* – 2017. – Vol. 28, № 6. – P. 475-481.
129. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study / J. Y. Joo, J. Y. Park, Y. H. Yoon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 11. – P. 3996-4003. – <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2444>.

130. Premawardhana, L. D. Management of thyroid disorders / L. D. Premawardhana, J. H. Lazarus // *Postgrad Med J.* – 2006. – Vol. 82, № 971. – P. 552-558. – <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.047290>.

131. Preoperative BRAF mutation is predictive of occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma / Y. L. Zhou, W. Zhang, E. L. Gao [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 1267-1272. – <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.4.1267>.

132. Preoperative BRAF<sup>V600E</sup> mutation detection in thyroid carcinoma by immunocytochemistry / K. Z. Swan, S. H. Madsen, S. J. Bonnema [et al.] // *APMIS.* – 2022. – Vol. 130, № 11. – P. 627-636. – <https://doi.org/10.1111/apm.13267>.

133. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis / J. P. Brito, A. J. Yarur, L. J. Prokop [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 449-455.

134. RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low-risk follicular-pattern cancers / N. Gupta, A. K. Dasgupta, S. E. Carty [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 5. – P. E914-22. – <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3396>.

135. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group / F. Mosele, J. Remon, J. Mateo [et al.] // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 11. – P. 1491-1505. – <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.

136. Role of Fineneedle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules / P. Caraci, S. Aversa, A. Mussa [et al.] // *Br J Surg.* – 2002. – Vol. 89, № 6. – P. 797-801.

137. Scheffel, R. S. BRAF mutations in thyroid cancer / R. S. Scheffel, J. M. Dora, A. L. Maia // *Curr Opin Oncol.* – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 9-18.

138. Search for New Target Genes of MicroRNA for Differential Diagnosis of Benign and Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland by In Silico Methods / V. V. Kononchuk, E. V. Kopeikina, T. S. Kalinina [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2022. – Vol. 173, № 2. – P. 246-251.

139. Serum microRNAs as biomarkers for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis / Y. Chen, B. Dong, L. Huang, H. Huang // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 862-871.
140. Shear-wave elastography as a tool in the assessment of thyroid nodules / C. Paredes-Manjarrez, D. Arreola-Cháidez, A. Magdalena-Buitrago [et al.] // *Gac Med Mex.* – 2021. – Vol. 157, № 1. – P. 18-23.
141. Signaling pathways in follicular cell-derived thyroid carcinomas (Review) / M. Romitti, L. Ceolin, D. R. Siqueira [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 19-28.
142. Simultaneously Detection of 50 Mutations at 20 Sites in the BRAF and RAS Genes by Multiplexed Single-Nucleotide Primer Extension Assay Using Fine-Needle Aspirates of Thyroid Nodules / A. A. Stence, M. P. Gailey, R. A. Robinson [et al.] // *Yale J Biol Med.* – 2015. – Vol. 88, № 4. – P. 351-358.
143. Somatic Mutations in the BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX, and TERT Genes: Diagnostic Value in Thyroid Neoplasms / V. A. Kachko, V. E. Vanushko, N. M. Platonova [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2020. – Vol. 169, № 5. – P. 669-672. – <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04951-1>.
144. Standardization of thyroid ultrasound reporting in the community setting decreases biopsy rates / S. Ghazizadeh, T. L. Kelly, Y. S. Khajanchee [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2021. – Vol. 94, № 6. – P. 1035-1042. – <https://doi.org/10.1111/cen.14431>.
145. Studer, H. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland / H. Studer, M. Derwahl // *Endocr Rev.* – 1995. – Vol. 16, № 4. – P. 411-426.
146. Suster, D. Oncocytic nodular hyperplasia of the thyroid / D. Suster, N. Ronen, T. Giorgadze // *Ann Diagn Pathol.* – 2022. – Vol. 61 : 152049. – <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152049>.
147. Tagami, T. An overview of thyroid function tests in subjects with resistance to thyroid hormone and related disorders / T. Tagami // *Endocr J.* – 2021. – Vol. 68, № 5. – P. 509-517. – <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0059>.

148. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic features with BRAF (V600E) mutational analysis / J. Bernstein, R. K., Virk, P. Hui [et al.] // *Prasad Thyroid*. – 2013. – Vol. 23. – P. 1525-1531. – <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0154>.

149. Tamhane, S. Thyroid nodule update on diagnosis and management / S. Tamhane, H. Gharib // *Clin. Diabetes Endocrinol*. – 2016. – Vol. 2. – P. 17. – <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>.

150. The BRAF<sup>V600E</sup> mutation analysis and risk stratification in papillary thyroid carcinoma / R. S. Scheffel, A. P. de Cristo, M. Romitti [et al.] // *Arch Endocrinol Metab*. – 2021. – Vol. 64, № 6. – P. 751-757. – <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000285>.

151. The compensatory enlargement of the remaining thyroid lobe following hemithyroidectomy is small and without impact on symptom relief / F. S. Pustelnik, C. Gronbek, H. Døssing [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2018. – Vol. 275, № 1. – P. 161-167.

152. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review / C. Durante, G. Grani, L. Lamartina [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 9. – P. 914-924. – <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>.

153. The diagnostic value of second ultrasound-guided fine-needle aspiration for thyroid nodules / N. Zhao, M. Yao, R. Han [et al.] // *J Clin Ultrasound*. – 2022. – Vol. 50, № 3. – P. 405-410. – <https://doi.org/10.1002/jcu.23119>.

154. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing / L. Ye, X. Zhou, F. Huang [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8 : 15533. – <https://doi.org/10.1038/ncomms15533>.

155. The Profile of Heparanase Expression Distinguishes Differentiated Thyroid Carcinoma from Benign Neoplasms / L. L. Matos, E. R. Suarez, T. R. Theodoro [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0141139. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141139>.

156. The role of Fineneedle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules / S. D. Duek, D. Goldenberg, S. Linn

[et al.] // *Surg Today*. – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 857-861. – <https://doi.org/10.1007/s005950200167>.

157. The role of microRNAs in thyroid carcinomas / S. Forte, C. La Rosa, V. Pecce [et al.] // *Anticancer Res*. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 2037-2047.

158. Thyroid cancer diagnosis in the era of precision imaging / K. J. Bonjoc, H. Young, S. Warner [et al.] // *J Thorac Dis*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 5128-5139. – <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.37>.

159. Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control / B. Cochand-Priollet, J. J. Prat, M. Polivka [et al.] // *Cytopthology*. – 2003. – Vol. 14, № 6. – P. 343-349.

160. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques / J. Krátký, H. Vítková, J. Bartáková [et al.] // *Physiol Res*. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. S263-75. – <https://doi.org/10.33549/physiolres.932818>.

161. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease / L. F. Alexander, N. J. Patel, M. P. Caserta, M. L. Robbin // *Radiol Clin North Am*. – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. 1041-1057.

162. Thyroid volumes and serum VEGF levels in dyslipidemic patients: effects of statin treatment / K. Aydın, N. Ersöz Gülçelik, M. Tuncel [et al.] // *Turk J Med Sci*. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 738-745.

163. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. A. Silaghi, V. Lozovanu, C. E. Georgescu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12 : 649522. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649522>.

164. Tkachuk, N. P. Thyroid and Pseudothyroid Dysfunction as a Cause That is Promoting the Relapse of Benign Focal Thyroid Pathology / N. P. Tkachuk // *J Med Life*. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 426-430. – <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0130>.

165. Trimboli, P. The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis / P. Trimboli,

M. Castellana, A. Piccardo // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 453-460. – <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09592-3>.

166. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach / Y. Fugimoto, A. Oka, R. Omoto, M. Hirose // *Ultrasonics.* – 1967. – Vol. 5. – P. 177-180.

167. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study / P. Trimboli, R. Guglielmi, S. Monti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 12. – P. 4524-4530. – <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2951>.

168. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules / T. Todsén, F. N. Bennedbaek, K. Kiss, L. Hegedüs // *Head Neck.* – 2021. – Vol. 43, № 3. – P. 1009-1013. – <https://doi.org/10.1002/hed.26598>.

169. Unusual findings in thyroid cytology and histology / A. Najafian, S. Kahan, M. A. Zeiger, M. T. Olson // *Diagn Cytopathol.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 185-190.

170. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / C. Asteria, A. Giovanardi, A. Pizzocaro [et al.] // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 523-531.

171. Vanishing thyroid tumors: a diagnostic dilemma after ultrasonography-guided fine-needle aspiration / O. P. Eze, G. Cai, Z. W. Baloch [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 194-200.

172. Variation of Shear Wave Elastography With Preload in the Thyroid: Quantitative Validation / A. Ozturk, R. E. Zubajlo, M. Dhyani [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 779-786. – <https://doi.org/10.1002/jum.15456>.

173. Veer, V. The role of elastography in evaluating thyroid nodules: a literature review and meta-analysis / V. Veer, S. Puttagunta // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 272, № 8. – P. 1845-1855. – <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3155-7>.

174. VsN, a Reliability-index of Shear-wave Measurement in Sonoelastography, Is Useful for the Diagnosis of Thyroid Tumor Malignancy / T. Jikuzono, O. Ishibashi, S. Kure [et al.] // *In Vivo.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 264-273.

175. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Klöppel, J. Rosai. – Lyon : IARC, 2017. – 355 p.
176. Xing, M. BRAF mutation in thyroid cancer / M. Xing // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 245-262.
177. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer / M. Xing // *Nat Rev Cancer*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 184-199.
178. Younis, E. Oncogenesis of thyroid cancer / E. Younis // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1191-1199. – <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.5.1191>.
179. Zalyubovska, O. I. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors / O. I. Zalyubovska, N. O. Hladkykh, P. O. Gritsenko // *Wiad Lek*. – 2021. – Vol. 74. – P. 529-534.
180. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency and thyroid disorders / M. B. Zimmermann, K. Boelaert // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 286-295.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Этиопатогенез функциональной автономии щитовидной железы .....	18
Рисунок 2. Классификация TIRADS и рекомендации к ее использованию (ACR TI-RADS) 2017 год .....	20
Таблица 1. Клинические рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации по узлам щитовидной железы .....	24
Таблица 2. Клинические рекомендации, соответствующие основным диагностическим категориям .....	27
Рисунок 3. MAPK-киназный каскад, запускаемый мутациями RET/PTC, или BRAF, или RAS .....	29
Рисунок 4. Частота мутаций при различных типах рака щитовидной железы .....	31
Рисунок 5. Последовательная модель прогрессии рака щитовидной железы .....	32
Таблица 3. Состав исследуемых групп .....	37
Таблица 4. Возрастная характеристика пациентов .....	37
Таблица 5. Сопутствующие заболевания в группах исследования .....	38
Формула 1. Расчет чувствительности .....	40
Формула 2. Расчет специфичности .....	41
Формула 3. Расчет прогностической ценности положительного результата .....	41
Формула 4. Расчет прогностической ценности отрицательного результата .....	41
Формула 5. Расчет общей диагностической точности .....	41
Рисунок 6. Схема детекции микроРНК с помощью полимеразной цепной реакцией в реальном времени в проведенном исследовании .....	42
Формула 6. Расчет относительной концентрации .....	43
Рисунок 7. Алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной и паращитовидных желез .....	44

Таблица 6. Выявление узлов щитовидной железы при пальпации и ультразвукового исследования .....	48
Таблица 7. Клинический анализ крови исследуемых в группах до операции.....	49
Таблица 8. Лабораторные показатели у больных в группах до операции .....	49
Таблица 9. Сопутствующая патология у женщин с узловым зобом в группах .....	50
Таблица 10. Цитологическое заключение пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии у исследуемых больных.....	50
Таблица 11. Показания к оперативному вмешательству .....	50
Таблица 12. Анализ среднего времени операции и среднего объема доли щитовидной железы в группах .....	52
Таблица 13. Уровень Ca <sup>2+</sup> в биохимическом анализе крови исследуемых в группе 1 после операции .....	53
Таблица 14. Осложнения в раннем послеоперационном и госпитальном периоде в группах исследования.....	53
Таблица 15. Результаты гистологического исследования послеоперационного материала в группе 1 .....	54
Таблица 16. Результаты гистологического исследования послеоперационного материала в группе 2.....	54
Таблица 17. Сравнительный анализ гистологического заключения послеоперационного материала в группах .....	56
Таблица 18. Анализ ультразвукового метода исследования пациентов 1 группы .....	56
Таблица 19. Анализ гистологического метода исследования пациентов 1 группы .....	57
Таблица 20. Основные диагностические критерии цитологического метода диагностики в 1 группе пациентов .....	58
Таблица 21. Анализ ультразвукового метода исследования пациентов 2 группы .....	59

Таблица 22. Анализ гистологического метода исследования пациентов 2 группы .....	60
Рисунок 8. Распределение мутации V600E в гене BRAF в разных типах опухолей.....	61
Рисунок 9. Относительный уровень экспрессии гена HMGA2 в разных типах опухолей.....	62
Таблица 23. Уровень значимости при попарном сравнении экспрессии гена HMGA2 в разных типах опухолей.....	63
Рисунок 10. Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей.....	64
Таблица 24. Уровень значимости при попарном сравнении отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей.....	64
Рисунок 11. Процент образцов разных типов опухолей, в которых относительная экспрессия миРНК превысила принятую нами отсечку, т.е. с повышенным уровнем экспрессии .....	66
Рисунок 12. Относительный уровень экспрессии 5 миРНК в разных типах опухолей.....	67
Таблица 25. Основные молекулярно-генетические маркеры и уровни их экспрессии.....	68
Таблица 26. Типирование опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора.....	69
Таблица 27. Основные диагностические критерии цитологического и молекулярно-генетического методов исследования .....	71
Рисунок 13. Ожидаемые предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов теста в соответствии с чувствительностью, специфичностью и встречаемостью рака щитовидной железы .....	73
Таблица 28. Количество стекол на один узел и распределение заключений молекулярного классификатора.....	75
Таблица 29. Качество жизни пациентов в группах до операции .....	76
Рисунок 14. Оценка качества жизни больных до операции .....	77

Таблица 30. Качество жизни пациентов через 4 недели после операции .....	77
Рисунок 15. Оценка качества жизни больных через 4 недели после операции.....	78
Таблица 31. Качество жизни пациентов в группах через 3 месяца после операции.....	79
Рисунок 16. Оценка качества жизни больных через 3 месяца после операции.....	79
Таблица 32. Качество жизни пациентов в группах через 6 месяцев после операции.....	80
Рисунок 17. Оценка качества жизни больных через 3 месяца после операции.....	81
Рисунок 18. Алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы .....	92

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

## Патент на изобретение



**Приложение Б****Бланк опросника SF-36**

*Цель данного опросника – оценить, как Вы оцениваете состояние своего здоровья. Эта информация поможет проследить за Вашим самочувствием, и как Ваше состояние влияет на Вашу повседневную деятельность при наличии одноузлового новообразования щитовидной железы. Ответьте на каждый вопрос, отмечая (подчеркивая) один из предложенных вариантов ответов. Если Вы не уверены, как ответить на вопрос, пожалуйста, попытайтесь ответить, насколько можно точнее.*

**1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья, как (обведите или подчеркните одну цифру):**

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

**2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите или подчеркните одну цифру):**

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

**3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите или подчеркните одну цифру в каждой строке):**

Вид физической активности		Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

**4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите или подчеркните одну цифру в каждой строке):**

А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	Да	Нет
		1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

**5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите или подчеркните одну цифру в каждой строке):**

А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	Да	Нет
		1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

**6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите или подчеркните одну цифру):**

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

**7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите или подчеркните одну цифру):**

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

**8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите или подчеркните одну цифру):**

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

**9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите или подчеркните одну цифру в каждой строке):**

Ваши ощущения		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

**10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите или подчеркните одну цифру):**

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

**11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из перечисленных утверждений? (обведите или подчеркните одну цифру в каждой строке):**

Ваши ощущения		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно не верно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5