

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**НОВОСАД
СОФЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У
ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМ ЗОБОМ**

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Синдром узлового зоба. Общие сведения. Эпидемиология	14
1.2. Рак щитовидной железы. Общие сведения. Эпидемиология.....	14
1.3. Факторы риска рака щитовидной железы	15
1.3.1. Ионизирующее излучение	16
1.3.2. Повышенный уровень тиреотропного гормона.....	17
1.3.3. Инсулинорезистентность.....	19
1.3.4. Хроническая гипергликемия, сахарный диабет и рак щитовидной железы	20
1.3.5. Инсулинорезистентность и уровень тиреотропного гормона.....	21
1.3.6. Инсулиноподобный фактор роста	21
1.3.7. Ожирение	23
1.3.8. Адипонектин.....	24
1.3.9. Ангиогенез	25
1.4. Диагностика узловых образований щитовидной железы. Система интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы (TIRADS)	26
1.5. Цитологическое исследование узлов щитовидной железы. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBRSTC).....	28
1.6. Прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Дизайн исследования	34
2.2. Характеристика обследованных пациентов и объем проведенного исследования.....	35
2.3. Лабораторные исследования	38
2.4. Инструментальные методы исследования.....	39
2.5. Этическая экспертиза.....	39
2.6. Статистическая обработка данных.....	39
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. Частота и структура патологии щитовидной железы у пациентов ФГБУ Поликлиники № 2 УДП РФ.....	41
3.2. Проспективный этап исследования. Изучение эффективности системы TIRADS.....	42
3.3. Цитологическое исследование.....	51
3.4. Результаты гистологического исследования.....	53
Глава 4. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	54
4.1. Общие данные	54
4.2. Информативность системы ТИРАДС в стратификации риска злокачественности.....	55

4.3. Результаты внедрения системы TIRADS в работу лечебного учреждения	57
4.4. Изучение факторов риска	57
4.4.1. Уровень тиреотропного гормона	57
4.4.2. Возраст	60
4.4.3. Пол	60
4.4.4. Влияние инсулинорезистентности на риск рака щитовидной железы	60
Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ.....	63
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
Выводы	78
Практические рекомендации.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Узловой зоб – одно из наиболее распространенных и изученных эндокринных заболеваний. Тем не менее, со временем возникают все новые вопросы по ведению пациентов с данной патологией. Так, имеется неуклонный рост выявляемости узлового зоба и, соответственно, дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ) как среди взрослого, так и среди детского населения [36] [74] [62].

Некоторые ученые связывают данную тенденцию с доступностью визуализирующих методов (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) и, соответственно, улучшением диагностики, что не только привело к эпидемии узловых образований, но и повысило количество необоснованных оперативных вмешательств на щитовидной железе [61] [62]. Кроме того, обращает на себя внимание рост заболеваемости РЩЖ [82]. Распространенность РЩЖ среди узлового зоба составляет около 5%. За последние три десятилетия во всем мире отмечается увеличение выявляемости рака щитовидной железы (РЩЖ) в два-три раза [74]. Кроме того, отмечаются высокие показатели запущенности при диагностике новообразований щитовидной железы: 17,9% опухолей выявлены на поздних стадиях (III-IV стадия) [107]. В настоящее время основными факторами, способствующими онкогенезу, считают неблагоприятную экологическую обстановку, увеличение количества проводимых медицинских обследований с использованием ионизирующего излучения: компьютерная томография, рентгенография, сцинтиграфия; распространение лучевых методов лечения, значительное увеличение общего загрязнения среды токсическими веществами, имеющих канцерогенные свойства [12] [49]. Также повсеместно отмечается изменение образа жизни, эпидемия ожирения среди населения, которое за счет инсулинорезистентности и гиперинсулинемии повышают риски развития всех видов рака у человека [5; 2].

Несмотря на большое количество диагностических методов, используемых в тиреоидологии, ни один из них не может достоверно дифференцировать доброкачественное образование от злокачественного на дооперационном этапе.

Усилия тиреологов направлены на выявление причин роста заболеваемости узловым зобом и, в частности, РЩЖ, улучшением методов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, позволяющих выявить злокачественные образования на ранних стадиях, создание систем стратификации риска РЩЖ, профилактику и своевременное обоснованное лечение [74].

Доступность ультразвуковой диагностики (УЗИ) и его относительно низкая стоимость позволило играть ключевую роль в диагностике узлового зоба. В 2009 г. Horvarth и др., взяв за основу принципы BIRADS, создали систему интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы TIRADS [34]. Система TIRADS – это классификация определенных признаков, выявляемых при ультразвуковом исследовании щитовидной железы, по степени риска злокачественности образования, система интерпретации и протоколирования очаговой патологии щитовидной железы для выработки тактики ведения пациента [76].

Предпосылками создания данной системы стали быстрый рост заболеваемости; стремительное улучшение выявляемости очаговой патологии щитовидной железы: значительное увеличение количества диагностических методов и технологий визуализации, прежде всего УЗИ, появление новейших технологий эхографии: цветодоплеровских режимов, трехмерной реконструкции, эластографии и т. д.; большое количество ошибок на всех этапах диагностического поиска; отсутствие ответственности специалистов, неверная или неполная интерпретация данных УЗИ щитовидной железы как непосредственно врачами диагностами, так и эндокринологами и хирургами; отсутствие стандартного подхода.

В 2011 г. J. Y. Kwak и соавт. модифицировали систему TIRADS. Использование системы позволило значительно улучшить интерпретацию выявляемой патологии щитовидной железы и стандартизировать лечебно-диагностический алгоритм [47]. В 2017 г. Европейская ассоциация тиреологов выпустила рекомендации по ультразвуковой стратификации риска рака щитовидной железы EU-TIRADS [78]. Также свои рекомендации выпустили Американская ассоциация радиологов

(ACR-TIRADS 2017) [88] и Корейское общество тиреологов (K-TIRADS 2016) [84]. В России система TIRADS принята к использованию лишь в некоторых крупных медицинских центрах.

Таким образом, существует необходимость дальнейшей оптимизации диагностических алгоритмов у пациентов с узловым зобом.

Степень разработанности темы диссертации.

В настоящее время изучается возможность создания систем стратификации риска, которые наряду с УЗИ ЩЖ могли бы более точно предсказать вероятность злокачественного образования у пациента с узловым зобом и более чётко определить показания для инвазивных методов диагностики, что особенно важно для некоторых групп пациентов, таких как беременные женщины, пожилые или ослабленные пациенты. Используемые модели стратификации риска рака щитовидной железы, как правило, основаны исключительно на ультразвуковых характеристиках узловых образований. Основной является система TIRADS и ее модификации: EU-TIRADS, ACR-TIRADS, K-TIRADS [77] [46] [88]. В настоящее время классификация TIRADS редко используется в России в связи с отсутствием достаточной доказательной базы клинических исследований, проведенных на территории Российской Федерации. В имеющихся российских рекомендациях по диагностике и лечению (много)узлового зоба в 2020 г. впервые отражена ультразвуковая классификация TIRADS. Отечественные исследования по данной проблеме малочисленны как по числу, так и по группам обследованных.

Для более полной и качественной оценки злокачественного потенциала каждого узла необходимо изучение предикторов развития РЩЖ. Среди предполагаемых факторов риска РЩЖ рассматривают: семейный анамнез рака щитовидной железы, воздействие ионизирующего излучения, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), мужской пол, возраст менее 30 лет или старше 60 лет.

В 2013 г. Nixon I. предложил номограмму, основанную на оценке 8 диагностических факторов из числа клинических и лабораторно-инструментальных параметров с применением балльной системы, позволяющую соотнести итоговую сумму баллов

с вероятностью наличия РЩЖ. Широкого распространения данная модель не получила.

Исследователями Witczak J. в 2016г. была предложена прогностическая модель, основанная на использовании независимых предикторов злокачественности: уровень ТТГ, возраст, пол, ультразвуковые характеристики: неровные границы, наличие микрокальцинатов, эхогенность. Особенно удобно использовать эту модель у пациентов с неопределёнными результатами цитологии или там, где инвазивные методы менее предпочтительны. Однако, данная модель разработана в условиях достаточного йодного обеспечения и не может быть применима в условиях умеренного йодного дефицита.

В настоящее время изучается роль инсулинорезистентности в развитии злокачественных новообразований, в том числе и рака щитовидной железы [55].

Создание комплексной модели стратификации риска рака щитовидной железы, включающей как ультразвуковые, так и клинично-лабораторные показатели поможет улучшить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований у пациентов с узловым зобом.

Анализ литературных данных позволил сформулировать идею разработки комплексной модели стратификации риска РЩЖ, включающей как ультразвуковые, так и клинично-лабораторные показатели.

Цель исследования

Создать модель стратификации риска рака щитовидной железы с использованием клинично-лабораторных и ультразвуковых методов диагностики в ходе дифференциально-диагностического поиска у пациентов с узловым зобом.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты УЗИ ЩЖ по шкале TIRADS, оценить динамику перехода узловых образований из одной категории в другую
2. Оценить результаты ТАПБ узлов ЩЖ, имеющих признаки злокачественности и определить корреляцию результатов TIRADS с системой Bethesda (TBSRTC) и гистологическим диагнозом.

3. Выявить факторы риска развития РЦЖ у пациентов с узловым зобом и определить корреляцию пола, возраста, уровня ТТГ, маркеров инсулинорезистентности с TIRADS, TBSRTC, результатами гистологического исследования.
4. Оценить роль инсулинорезистентности в развитии и течении РЦЖ.
5. Рассчитать математическую модель стратификации риска РЦЖ у пациентов с узловым зобом.

Научная новизна

Изучена роль TIRADS в оптимизации диагностики и ведения пациентов с узловой патологией ЩЖ в условиях одного медицинского центра в реальной клинической практике, показана эффективность классификации в дифференциальной диагностике синдрома узлового зоба.

Показана роль биохимических маркеров инсулинорезистентности, в том числе триглицеридов, как предикторов более агрессивного течения злокачественных образований ЩЖ.

Показана связь между полом, возрастом пациентов, уровнем ТТГ и риском развития РЦЖ с узловым зобом.

В процессе исследования создана комплексная прогностическая модель стратификации риска РЦЖ, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью оценить риск злокачественности узлового образования ЩЖ.

Методология и методы исследования

Для выполнения исследовательской работы и решения поставленных задач с учетом теоретической базы, был применен комплексный методологический подход с использованием анамнестического, клинического, инструментального методов. На основании научного анализа отечественной и зарубежной библиографии была конструирована исследовательская деятельность.

Объект исследования: пациенты с узловыми образованиями ЩЖ. Предмет исследования: метод прогнозирования наличия РЦЖ у пациентов с узловым зобом, основанного на комплексной оценке ультразвуковых, биохимических и клинических признаков. Гипотеза исследования: система TIRADS и комплексная прогностическая модель с использованием биохимических, ультразвуковых и

клинических маркеров улучшает дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований при синдроме узлового зоба.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования могут стать теоретической основой оптимизации диагностики и лечения узлового зоба у взрослых и быть рекомендованы к использованию при создании отечественного консенсуса и/или клинических рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба.

Данные по оценке эффективности использования ультразвуковой классификации TIRADS и соответствия ее результатам цитологического и гистологического заключений, помогут шире внедрить эти стандартизированные подходы в реальную клиническую практику, улучшить преемственность между врачами разных специальностей в диагностике и лечении синдрома узлового зоба.

При создании модели стратификации риска РЩЖ впервые были включены параметры инсулинорезистентности и локализация узлового образования. Созданная на основании полученных данных комплексная прогностическая модель стратификации риска РЩЖ может помочь в улучшении дифференциальной диагностики узлового зоба, оптимизации динамического наблюдения за пациентами с узловыми образованиями ЩЖ, уменьшению количества необоснованных оперативных вмешательств на ЩЖ, улучшению качества жизни пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Система TIRADS коррелирует с системой Bethesda (TBSRTC) и результатами гистологического исследования послеоперационного материала, имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике РЩЖ у лиц с узловым зобом.
2. Уровень ТТГ, возраст и пол пациента являются факторами риска злокачественности у пациентов с узловым зобом и могут быть использованы в комплексной дифференциальной диагностике. Инсулинорезистентность может быть фактором риска более агрессивного течения РЩЖ.
3. Предложенная прогностическая модель, включающая комплекс биохимических, ультразвуковых и клинических маркеров может быть более эффективна в

стратификации риска РЦЖ у пациентов с узловым зобом, чем оценка отдельных признаков.

Степень достоверности результатов исследования. Проведение диссертационной работы одобрено локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол от 11.10.2018 № 09-18).

Апробация результатов исследования

Апробация работы состоялась на кафедре эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России 9 сентября 2020 года. Результаты диссертационной работы представлены на следующих мероприятиях:

1) Научно-практическая конференция ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ, 07.12.2016. Доклад: Классификация TIRADS;

2) Научно-практическая конференция ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ, 05.12.2017. Доклад: Уровень ТТГ как независимый фактор риска рака щитовидной железы;

3) 20th European Congress of Endocrinology, 22.05.2018. Доклад: Serum TSH level as a predictor of thyroid cancer;

4) 41nd Annual Meeting of the European Thyroid Association, 17.09.2018. Доклад: The level of TSH as a risk factor of malignancy for thyroid nodules;

5) Международный медицинский Форум «Вузовская наука. Инновации». Общероссийское научно-практическое мероприятие «Эстафета вузовской науки–2019», Победитель, 27.02.2019. Доклад: Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы;

6) VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов, 23.05.2019. «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Доклад: Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы;

7) Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 22.06.2019. Доклад: Оценка эффективности системы TIRADS в клинической практике;

8) 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. Доклад: The predictive model for thyroid cancer risk stratification;

9) Научно-практическая конференция ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ, 25.11.2019 Доклад: Прогностическая модель стратификации риска рака щитовидной железы. Доклад: Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы;

10) XVI Школа эндокринологов профессора Мкртумяна «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией» под руководством профессора А. М. Мкртумяна и профессора, член-корр. РАН Н. А. Петуниной, 24.06.2020. Доклад: Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы;

11) Научно-практическая конференция с международным участием «Эндокринология: вызовы 21-го века», 28.10.2020. Доклад: Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включая одну статью в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus:

1. Новосад С.В. Молекулярно-генетические маркеры как факторы риска развития рака щитовидной железы [Текст] / Рогова М.О., Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Петунина Н.А. // Терапевтический архив (импакт-фактор 1,269) -2019.- Т. 91. - № 10. - С. 119-123.-5/1с.

2. Новосад С.В. Анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (в рамках одного лечебного учреждения) [Текст] /

Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Новичкова И.Г., Петунина Н.А. // Эффективная фармакотерапия (импакт-фактор 0,338) - 2019. - Т. 15. - № 22. - С. 42-47. - 6/1,5с

3. Новосад С.В Опыт внедрения TIRADS [Текст] / Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Новичкова И.Г., Петунина Н.А. // Эффективная фармакотерапия (импакт-фактор 0,338). -2018. - № 30. - С. 38-43. - 6/1,5с.

4. Новосад С.В. Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы [Текст] / Новосад С.В., Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. // Доктор.Ру (импакт-фактор 0,426). - 2016.- № 8-9 (125-126). - С. 52-56. -5/1,25с.

5. Новосад С.В. Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы [печатная] / Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» – Москва, 2019. – С. 393 - 394.- 1/1с.

6. Sophia Novosad. Serum TSH level as a predictor of thyroid cancer [печатная] / 20th European Congress of Endocrinology. Abstract. - 1/1с.

7. Sophia Novosad. The level of TSH as a risk factor of malignancy for thyroid nodules [печатная] / Sophia Novosad, Narine Martirsian, Nina Petunina // 41nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. - Abstract. - 1/0,3с.

8. Sophia Novosad. The predictive model for thyroid cancer risk stratification [печатная] / Sophia Novosad, Narine Martirsian, Inna Novichcova, Larisa Minushkina, Nina Petunina // 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. - Abstract. - 1/0,25с.

Получен 1 патент на изобретение №2725749: Способ прогнозирования наличия рака щитовидной железы у пациента с узловыми образованиями щитовидной железы.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 92 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов собственных исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

Личный вклад соискателя.

Соискателем проведен поиск литературы в отечественных и зарубежных источниках, сформулирована проблема и научная идея диссертационной работы. Осуществлен подбор исследовательского материала в течение 3 лет в ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ. Выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования, проведен статистический анализ полученных результатов. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе результатов исследования, что согласуется с задачами и целью диссертационной работы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдром узлового зоба. Общие сведения. Эпидемиология

«Узловой зоб – это собирательное понятие, объединяющее очаговые поражения щитовидной железы с различными патоморфологическими изменениями, которые могут быть представлены кистами, коллоидными узлами, доброкачественными или злокачественными опухолями, в подавляющем большинстве случаев имеющие эпителиальное происхождение и представляющие собой аденомы и раки соответственно» [108].

«По данным эпидемиологических исследований, проведенных НМИЦ эндокринологии распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах России, варьирует от 5,2 до 70% и в среднем по стране составляет 31%. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин» [108]. «В регионах с наличием йодного дефицита распространенность узлового коллоидного зоба составляет 30% у людей старше 35 лет и более 50% у людей старше 50 лет. Распространенность рака щитовидной железы среди узлового зоба составляет около 5–10%» [108].

1.2. Рак щитовидной железы. Общие сведения. Эпидемиология

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – это злокачественная опухоль из фолликулярных клеток щитовидной железы. РЩЖ представляет собой одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований, происходящих из эндокринных желез. РЩЖ чаще встречается у женщин, чем у мужчин и в настоящее время занимает четвертое место среди онкозаболеваний у женщин в возрасте до 45 лет в высокоразвитых странах [49] [94] [20] [74] [61] [51] [82] [62]. Заболеваемость РЩЖ растет во всех странах, не только среди взрослых, но и у детей [70]. В последние десятилетия заболеваемость РЩЖ увеличилась примерно в два раза в Европе и в три раза в Северной Америке [51].

Динамика показателей заболеваемости раком щитовидной железы среди населения России в 2008–2018 гг. показала прирост 43,52% [107]. Среднегодовой

темпы прироста стали самыми высокими среди всех злокачественных образований и составили 3,51% [107]. Обращает на себя внимание значительный прирост заболеваемости РЩЖ среди мужского населения – 48,71%, в то время как среди женского населения прирост составил 43,90 % [107]. В 2018 г. заболеваемость РЩЖ в РФ составила 9,02 на 100 000 населения. Наибольший удельный вес РЩЖ приходится на возрастные группы 15–19 лет – 10,8%, 20–24 лет – 10,4%, 25–29 лет 8,8%, 30–34 лет – 7,9 % [107].

Некоторые исследования связывают увеличение заболеваемости РЩЖ с гипердиагностикой, основанной на широком использовании УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), выявляющих микрокарциномы щитовидной железы (опухоли диаметром 1 см или менее) [62]. Однако другие исследования сообщили об увеличении частоты раков всех размеров, что свидетельствует об истинном увеличении заболеваемости [74]. Высказано предположение, что увеличение воздействия факторов риска может благоприятствовать молекулярным изменениям в щитовидной железе и приводить к росту заболеваемости РЩЖ [70] [49] [94] [90] [12].

Существует 6 гистологических типов РЩЖ:

- 1) папиллярный;
- 2) фолликулярный;
- 3) медуллярный;
- 4) гюртлеклеточный;
- 5) низкодифференцированный;
- 6) анапластический.

1.3. Факторы риска рака щитовидной железы

Факторы риска развития РЩЖ подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые

Известными немодифицируемыми факторами риска для РЩЖ является: пол, возраст, этническая принадлежность и генетическая предрасположенность (мутации генов BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и др.;

наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа и др.) [109]. Тем не менее, эпидемиологические исследования показывают, что наибольший вклад в развитие РЩЖ вносят модифицируемые факторы риска, такие как канцерогены окружающей среды, привычки питания и образ жизни [14] [38] [16]. Экологические загрязнители, такие как тяжелые металлы, используемые в промышленности, неантропогенные канцерогены вулканического происхождения, а также биологически активные факторы, ионизирующее излучение и ожирение являются предполагаемыми факторами риска, играющими роль в изменении эпидемиологии РЩЖ [73] [12] [99]. Отмечено, что увеличение заболеваемости касается в основном только папиллярного РЩЖ [70]. Предполагается, что некоторые факторы риска способствуют развитию специфических молекулярных аномалий, связанных именно с этим гистологическим типом рака.

1.3.1. Ионизирующее излучение

Ионизирующее излучение является хорошо изученным фактором риска развития всех видов рака [80] [12]. Щитовидная железа более подвержена облучению в связи с поверхностным расположением и ее способностью накапливать йод [19]. «В течение последних 25 лет индивидуальная доз облучения в США удвоилась от 3мЗв/год в 1980 г до 6 мЗв/год в 2006 г.» [70]. «Эти изменения в основном связаны с проведением диагностических медицинских и стоматологических процедур» [19]. Хотя компьютерная томография (КТ) составляет всего 15% от всех радиологических процедур, проводимых в США, на ее долю приходится более 50% дозы облучения, поглощенной пациентом. Поскольку треть всех КТ выполняется в области головы и шеи, щитовидная железа подвергается большому воздействию радиации. [89] Кроме того, использование йодсодержащих контрастных препаратов увеличивает воздействие радиации из-за блокады фотонов йодом и увеличения энергии локального излучения [70].

Щитовидная железа в детском возрасте очень чувствительна к облучению [19]. У детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, часто развивается папиллярный рак [104]. После аварии на Чернобыльской АЭС, когда

примерно $1,7 \times 10^{18}$ Б попало в атмосферу, щитовидная железа получила дозу облучения в 500–1000 раз большую, чем остальные части тела. В последствии среди населения было выявлено более 4000 тысяч случаев РЩЖ [89]. В настоящее время подтверждена роль компьютерной томографии в увеличении риска развития рака у детей [50]. «Недавний анализ показал, что риск развития РЩЖ у детей, подвергшихся облучению области головы и шеи, обратно коррелирует с возрастом, уменьшаясь до статистически незначимого уровня к 15 годам [50]. Однако нельзя исключить канцерогенное действие радиации на щитовидную железу и у взрослых. Кроме того, недавние исследования указывают на то, что рентгенодиагностика при проведении стоматологических исследований приводит к увеличению риска развития РЩЖ у детей и взрослых.

Другим специфическим источником облучения является сцинтиграфия с I^{131} , которая, в основном, используется для диагностики патологии щитовидной железы. Сканирование щитовидной железы с I^{131} в 1973 г достигало 13% от всех обследований в радиологии, затем снизилось и в настоящее время составляет менее 1%, так как был заменено на менее опасное сканирование с технецием технетрилом. Однако частота лечения гипертиреоза с использованием радиоiodтерапии (РЙТ) в последнее время несколько увеличилась. В группе пациентов, перенесших РЙТ, заболеваемость РЩЖ, желудка, почек и молочных желез выше, чем в остальной популяции [70].

Кроме того, «лучевая терапия злокачественных новообразований головы и шеи является дополнительным источником облучения щитовидной железы. Так, в когорте детей, перенесших онкологическое заболевание, 7,5% всех вторичных злокачественных новообразований составляет РЩЖ.

Таким образом, увеличение воздействия радиации, возможно, является причиной роста заболеваемости раком щитовидной железы» [89].

1.3.2. Повышенный уровень тиреотропного гормона

В последнее время уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови признан независимым прогностическим фактором риска злокачественных

новообразований у пациентов с узловым зобом [2] [6] [37] [39] [1, 3, 4, 7, 8, 27, 29, 48, 57].

ТТГ является фактором роста тиреоцитов и, как показано в экспериментах на животных, стимулирует пролиферацию клеток щитовидной железы за счет ц-АМФ опосредованных путей, тем самым способствуя их злокачественному перерождению.

Дефицит йода вызывает повышение уровня тиреотропного гормона. В исследованиях, проведенных на животных моделях, дефицит йода действует как слабый инициатор, но сильный промотор РЩЖ, в основном фолликулярного типа. Известны многочисленные механизмы, связывающие между собой йодную недостаточность и РЩЖ [104]. Выраженный дефицит йода может вызвать повышение уровня ТТГ [49]. Также дефицит йода может благоприятствуют ангиогенезу в тканях РЩЖ за счет увеличения экспрессии мРНК VEGF. В опухолевых клетках дефицит йода может также активировать дополнительные сигналы, такие как путь mTOR / p70S6K [100]. Низкие уровни йода могут содействовать развитию РЩЖ, способствуя образованию активных форм кислорода (ROS), опосредованных H_2O_2 , что может привести к повреждению ДНК и соматическим мутациям. Потребление йода влияет на распределение гистологических типов РЩЖ, а не на общую заболеваемость. Ограничение потребления йода приводит к преобладанию фолликулярных опухолей и уменьшению количества папиллярного рака. При введении йодпрофилактики в таких регионах средний уровень ТТГ уменьшается, соотношение папиллярного и фолликулярного раков увеличивается. И хотя причинно-следственная связь между потреблением йода и BRAF-мутацией в настоящее время не доказана, увеличение потребления йода играет роль в параллельном увеличении распространенности BRAF-положительного папиллярного РЩЖ.

Большая роль ТТГ в прогрессировании рака щитовидной железы подтверждается уменьшением рецидивов и улучшением выживаемости у больных РЩЖ, получавших подавляющую терапию левотироксином натрия. Недавние исследования указывают на то, что риск развития РЩЖ в поздней стадии повышается у пациентов с более высоким уровнем ТТГ в сыворотке крови [3, 7, 9, 10, 25, 27, 29, 37,

39]. Эта корреляция была подтверждена ТАПБ у более чем 10000 пациентов. И наоборот, риск развития РЦЖ был снижен у пациентов с гипертиреозом на фоне функциональной автономии узловых образований [30, 31, 58, 97].

Несмотря на то, что средний уровень ТТГ за последнее десятилетие не изменился, отмечается увеличение частоты развития аутоиммунного тиреоидита, являющегося наиболее частой причиной развития гипотиреоза. Аутоиммунный тиреоидит может повлиять на риск развития РЦЖ не только за счет повышения уровня ТТГ, но и за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов и активации окислительного стресса [1, 8, 11, 33, 48].

1.3.3. Инсулинорезистентность

В настоящее время инсулинорезистентность рассматривается как важный независимый фактор развития многих злокачественных образований. Свое канцерогенное действие инсулинорезистентность оказывает как самостоятельно, так и за счет связанных с ней метаболических нарушений, сопутствующих состояний и взаимодействия с другими факторами риска РЦЖ [28].

Гиперинсулинемия, основная характеристика инсулинорезистентности, считается детерминантой возникновения и прогрессирования рака у пациентов с сахарным диабетом и/или ожирением [28]. Гиперинсулинемия может увеличивать биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2), ингибируя синтез ИФР-связывающего белка 1 и 2 и усиливая выработку ИФР-1 в печени. Повышенная биодоступность ИФР-1 может способствовать прогрессированию опухоли посредством стимуляции рецепторов к ИФР-1 и самого инсулинового рецептора А (ИР-А) [52]. Так, гиперинсулинемия, непосредственно активируя ИР-А, может способствовать «неметаболическим» функциям и индукции промитогенной ветви MAPK/mTOR. Неклассические молекулярные партнеры, такие как рецептор дискоидинового домена 1 и связанный с белком рецептор эстрогена G, могут быть активированы системой ИФР, тем самым способствуя пролиферации и миграции раковых клеток [28, 41, 54, 81].

1.3.4. Хроническая гипергликемия, сахарный диабет и рак щитовидной железы

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) характеризуется не только инсулинорезистентностью, но и гипергликемией, окислительным стрессом, гликированием белков, дислипидемией и хроническим воспалением. В некоторых исследованиях СД 2 был связан с повышенным риском РЩЖ [5, 17, 52, 106]. Многие исследования показали связь между нарушениями метаболизма глюкозы и ультразвуковыми изменениями щитовидной железы с точки зрения эхогенности, распространенности узловых образований, а также уровня ТТГ [28, 81, 83, 86, 87]. В проспективном исследовании пациенты с СД 2 продемонстрировали более высокие уровни ТТГ, чем в контрольной группе. Пациенты с СД 2-го типа имели также большие объемы щитовидной железы и высокую распространенность узловых образований. В ретроспективном исследовании 1559 пациентов с впервые выявленным РЩЖ (NHANES) была выявлена высокая распространенность СД 2 среди пациентов в возрасте ≤ 44 лет по сравнению с пациентами контрольной (отношение шансов (ОШ) 2,32; доверительный интервал (ДИ) 1,37–3,66) [66] [40, 55, 64, 68, 81]. Исследования показали, что наличие СД 2 в анамнезе является фактором риска РЩЖ [59, 79]. В общей когорте увеличение риска РЩЖ было незначимым, но отмечалось значимое повышение у женщин. Повышение риска РЩЖ среди женщин с СД 2 подтверждено во всех проведенных исследованиях [59, 66, 96] Потенциальные механизмы, которые могли бы объяснить связь между высоким риском РЩЖ и СД 2-го типа включают более высокий уровень ТТГ, эффекты гиперинсулинемии, и/или гипергликемии, изменяющие внутриклеточный энергетический обмен путем увеличения соотношения АТФ/АМФ, инактивации МАРК и компоненты иммунной системы (увеличение производства активных форм кислорода и оксида азота) [52].

1.3.5. Инсулинорезистентность и уровень тиреотропного гормона

В фолликулярных клетках щитовидной железы передача ТТГ опосредованных сигналов, представляет собой основной путь, который стимулирует тиреоциты к прохождению клеточного цикла, синтезу ДНК и пролиферации клеток. Ключевая роль ТТГ в канцерогенезе щитовидной железы исследована в крупных эпидемиологических исследованиях, выявивших взаимосвязь между уровнями сывороточного ТТГ и развитием и прогрессированием РЩЖ [52]. Однако даже в высокодифференцированных гистотипах РЩЖ подавление ТТГ недостаточно, чтобы избежать или блокировать локальную инвазию и отдаленные метастазы. Выдвинуто предположение, что митогенный эффект ТТГ на тиреоциты опосредуется другими факторами, включая инсулин, ИФР-1, ИФР-2 и эпидермальный фактор роста.

Обычно ТТГ индуцирует рост тиреоцитов путем активации рецепторов к ТТГ с последующим увеличением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), которое, в свою очередь, активирует протеинкиназу А (ПК-А), и далее ПК-А-зависимые и ПК-А-независимые пути [24, 52, 93]. Более того, полная активация митогенеза происходит в результате перекрестных связей между сигнальными путями ТТГ с другими сигнальными путями, такими как PI3K / Akt / mTOR, серин / треонин-протеинкиназа B-Raf, (B-Raf) / MAPK, протоонкогенный белок Wnt-1, (Wnt) / β -катенин, активируемый несколькими рецепторами тирозинкиназы (RTK) [24, 93]. Исследования, проведенные на нормальных и опухолевых тиреоцитах, подчеркивают важность функциональных перекрестных взаимосвязей между ТТГ-цАМФ и осью инсулин / ИФР, которые происходят на нескольких уровнях [42].

1.3.6. Инсулиноподобный фактор роста

Примечательно, что ось ИФР-1 играет важную роль в регуляции нормального роста и развития щитовидной железы [53], частично путем регуляции экспрессии транскрипционного фактора 2 щитовидной железы, который обеспечивает транскрипцию специфических для щитовидной железы генов, таких как тиреоглобулин (Тg) и тиреопероксидаза (ТПО) [43]. Как упоминалось выше, перекрестные взаимосвязи между ТТГ и осью инсулин / ИФР, по-видимому, также играют роль в

онкогенезе щитовидной железы. Более того, в клетках РЩЖ происходит сверхэкспрессия как рецептора ИФР-1, так и рецептора инсулина, что является одним из начальных этапов канцерогенеза щитовидной железы. Экспрессия инсулиновых рецепторов также стимулируется ТТГ через активацию цАМФ. Инсулиновые рецепторы существуют в двух изоформах (ИР-А и ИР-В), а при РЩЖ экспрессируется преимущественно «промитогенная» изоформа А (ИР-А), которая с высокой аффинностью связывается не только с инсулином, но и с ИФР-1 [15]. Было обнаружено, что в клетках РЩЖ активация аутокринной петли ИФР-2 / ИР-А коррелирует с клеточной дедифференцировкой, прогрессированием и агрессивностью опухоли. Действительно, относительное содержание ИР-А составляет приблизительно 40% в нормальных тиреоцитах и увеличивается до более чем 70% в клетках РЩЖ с недифференцированным фенотипом, которые также продуцируют ИФР-2 [53]. Экспрессия ИФР-1R также высока при дифференцированных раковых заболеваниях, но несколько снижается при дедифференцировке рака [53]. Отмечается, что экспрессия ИФР-1R в клетках РЩЖ, по-видимому, выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, чем у пациентов без диабета [102]. В совокупности, эти данные показывают, что как ИФР-1R, так и ИР-А играют роль в канцерогенезе щитовидной железы. Однако считается, что путь ИФР-2 / ИР-А более связан с прогрессированием и метастазированием, чем путь ИФР-1 / ИФР-1R [53].

В пациентов с инсулинорезистентностью происходит усиление перекрестных взаимосвязей между осями ТТГ и ИФР. У пациентов с ожирением часто отмечается повышение уровня ТТГ до верхней границы нормы, что, по-видимому, связано с уровнями цитокинов и других воспалительных маркеров, продуцируемых жировой тканью, включая лептин [43, 56, 103]. Хотя фактическая причина гипертиротропинемии у лиц с ожирением до сих пор неизвестна, было предложено несколько механизмов, включая увеличение выработки про-ТРГ лептином, нарушение обратной связи из-за снижения рецепторов к трийодтирону в гипоталамусе, изменения в периферическом процессе дейодирования гормонов щитовидной железы, адаптивный ответ на увеличение расхода энергии, а также хроническое неспецифическое воспаление, связанное с инсулинорезистентностью.

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) также выявлена взаимосвязь между уровнем ТТГ и инсулинорезистентностью [71, 91, 105, 110]. Уровень ТТГ также коррелировал с НОМА-ИР и индексом массы тела (ИМТ) у пациентов с диабетом 2-го типа и у пациентов с метаболическим синдромом [85, 98].

Таким образом, повышение уровня ТТГ, нарушение регуляции ИФР и гиперинсулинемия у пациентов с инсулинорезистентностью могут значительно повышать риск развития РЦЖ.

1.3.7. Ожирение

Ожирение является наиболее распространенным метаболическим нарушением, связанным с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Распространенность ожирения увеличилась в два раза за последние 30 лет, достигнув 40% в США и 30% в Европе. Ассоциация ожирения с некоторыми онкологическими заболеваниями вызывает тревогу среди онкологов. Это связано с тем, онкологические заболевания на фоне ожирения более резистентны к терапии, чаще метастазируют и имеют худший прогноз [35].

В 2011 г метаанализ пяти проспективных исследований, включающий большое количество случаев РЦЖ у мужчин, показал, что риск РЦЖ увеличивался в соответствии с повышением ИМТ (на 5 кг/м²: показатель относительного риска (ОР) у женщин 1,16 и 1,21 у мужчин). Этот анализ впервые подтвердил гипотезу, согласно которой ожирение является независимым фактором риска для РЦЖ как у женщин, так и мужчин [44]. Тем не менее эти исследования имеют ограничения, поскольку в них не отражены данные о распределении и массе жировой ткани, биомаркерах инсулинорезистентности и параметрах функции щитовидной железы.

Метаанализ [45], включавший 22 проспективных исследования и изучавший взаимосвязь между антропометрическими данными (окружность талии, исходный ИМТ и прирост ИМТ) и риском РЦЖ, показал, что проанализированные параметры связаны с повышенным риском всех видов РЦЖ, происходящих из фолликулярных клеток. Прирост ИМТ и исходный ИМТ ассоциировались с анапластическим РЦЖ и смертностью от РЦЖ.

Корреляция между ИМТ и РЦЖ подтверждена и другими исследованиями, в которых установлено, что у пациентов с папиллярным раком избыточный вес и ожирение были связаны с рецидивами заболевания, экстратиреоидной инвазией и более высокой стадией TNM.

В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что ожирение связано с увеличением заболеваемости и смертности от РЦЖ фолликулярного происхождения.

Ожирение связано не только с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, но и с выраженным нарушением регуляции секреции адипоцитокинов. Двумя наиболее известными адипокинами является лептин и адипонектин. Уровень лептина возрастает по мере увеличения массы жировой ткани и оказывает анорексигенное действие через специфические мембранные рецепторы (Ob-Rs). Аббератная экспрессия лептина и/или его рецепторов обнаружена во многих злокачественных опухолях, включая РЦЖ [92]. Исследования *in vitro* показали, что лептин модулирует рост, пролиферацию и инвазию клеток РЦЖ посредством активации различных сигнальных путей, таких как JAK / STAT, PI3K, PKB / Akt и/или митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) [22, 92]. В исследованиях *in vivo* было обнаружено, что уровни сывороточного лептина у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы были значительно выше, чем в контрольной группе, а экспрессия Ob-Rs в тканях РЦЖ была достоверно связана с более агрессивным опухолевым фенотипом [21, 32, 65].

1.3.8. Адипонектин

Адипонектин является наиболее распространенным адипокином, отрицательно коррелирующим с массой жировой ткани, ИМТ, инсулинорезистентностью и факторами воспаления [67]. Адипонектин взаимодействует с двумя изоформами рецепторов (AdipoR1, AdipoR2) и действует как инсулинсенсibiliзирующий, противовоспалительный и противоопухолевый фактор. Противоопухолевое действие реализуется за счет ингибирования клеточной пролиферации и ангиогенеза, усиления апоптоза посредством вовлечения mTOR, AMPK, MAPK, JAK / STAT и PI3K /

РКВ / Акт путей [67, 69]. В исследовании показано, что уровень адипонектина у пациентов с РЦЖ ниже, чем в контрольной группе ($17,00 \pm 6,32$ против $19,26 \pm 6,28$ мкг/мл). Кроме того, у лиц с самым высоким уровнем адипонектина в тертиле был более низкий риск РЦЖ. И наоборот, в проспективном когортном исследовании пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности низкие уровни адипонектина были независимым предиктором развития рака, при этом РЦЖ является вторым по распространенности злокачественным новообразованием у данной группы пациентов [65]. Таким образом, данные исследования предполагают взаимосвязь между висцеральным ожирением и измененным профилем адипонектина с повышенным риском РЦЖ и его агрессивным течением. Для подтверждения полученных выводов необходимы дополнительные исследования.

1.3.9. Ангиогенез

Выдвинуто предположение, что инсулинорезистентность может влиять на рост и прогрессирование узлов щитовидной железы за счет увеличения ангиогенеза и интранодулярной васкуляризации [60]. Было обнаружено, что инсулинорезистентность и высокий уровень гликированного гемоглобина положительно связаны с преимущественным интранодулярным кровотоком, со скоростью, давлением и плотностью интранодулярных кровеносных сосудов, особенно в узлах большого размера [60]. Молекулярные механизмы, ответственные за это, требуют дальнейшего изучения. Однако можно предположить, что инсулин может стимулировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и способствовать пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток в узлах и опухолях щитовидной железы [95].

Таким образом, ряд исследований подтверждают концепцию роли ожирения и оси инсулин/инсулинорезистентность в патогенезе узлового зоба и РЦЖ. В частности, различные дисметаболические состояния, характеризующиеся инсулинорезистентностью, в значительной степени связаны с повышенным риском и худшим прогнозом РЦЖ.

1.4. Диагностика узловых образований щитовидной железы. Система интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы (TIRADS)

«Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация щитовидной железы. Алгоритм обследования пациентов с пальпируемыми узловыми образованиями представляется наиболее разработанным. Патологическое значение случайно выявленных при УЗИ непальпируемых образований («фокальных зон», «зобных изменений», кальцинатов и прочих эхографических феноменов) небольшого размера (менее 1 см в диаметре) сомнительно, а алгоритм обследования таких пациентов остается предметом дискуссии. При обнаружении пальпируемого узлового образования щитовидной железы показано дальнейшее обследование, направленное на его морфологическую диагностику и оценку функции щитовидной железы» [111]. Широкое использование УЗИ и его относительно низкая стоимость позволяет играть ключевую роль в диагностике РЩЖ. В настоящее время «УЗИ является самым распространенным методом визуализации щитовидной железы» [78]. «Показанием для УЗИ щитовидной железы является подозрение на любую её патологию, высказанное на основании жалоб пациента, данных пальпации и/или гормонального исследования. УЗИ не является скрининговым методом и не показано при отсутствии других данных за патологию щитовидной железы» [101]. «Это связано с крайне низкой экономической эффективностью такого рода исследований, высокой вероятностью обнаружения клинически незначимых эхографических изменений щитовидной железы, выявление, а затем уточнение природы которых приводит к неоправданной психологической травме для пациента» [111] [26]. «Протокол ультразвукового исследования должен содержать информацию о топографии щитовидной железы, размерах (линейных и объеме), структуре, очаговых изменениях и объемных образованиях с описанием их расположения, размеров и эхоструктуры, а также описание размеров и эхоструктуры регионарных лимфатических узлов» [26, 34, 72, 88]. «Заключение протокола ультразвукового исследования не тождественно клиническому и/или морфологическому диагнозам, формулируется с учетом общепринятых классификаций и терминов. Воспроизводимость

УЗИ щитовидной железы не высока: вариабельность результатов при обследовании одного и того же пациента разными исследователями составляет 10–30%. Информативность и воспроизводимость метода значительно зависят от класса используемой аппаратуры и квалификации» [75].

В 2009 г. Horvarth и др. создали систему интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы (TIRADS) [34].

В 2011 г. J. Y. Kwak и соавт. модифицировали систему TIRADS [47]. Система TIRADS – это классификация определенных признаков, выявляемых при ультразвуковом исследовании щитовидной железы, по степени риска злокачественного образования, система интерпретации и протоколирования очаговой патологии щитовидной железы для выработки тактики ведения пациента. «Использование шкалы позволило значительно улучшить интерпретацию выявляемой патологии щитовидной железы и стандартизировать лечебно-диагностический алгоритм» [47].

В 2020 г. в РФ приняты клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы, где впервые рекомендована к использованию EU-TIRADS [111] (Таблица 1.1).

«Протокол УЗИ регионарных лимфатических узлов должен включать оценку следующих параметров:

– размер (необходимо оценивать диаметр или переднезадний размер, а не длину. Для всех шейных лимфатических узлов, кроме II уровня фасциально-клетчаточного пространства шеи (поднижнечелюстная зона), наибольший размер составляет не более 0,6 см, для II уровня – не более 0,8 см);

– соотношение длинной и короткой осей; наличие/отсутствие ворот; кистозные изменения;

– точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);

– характер васкуляризации (ворота или весь лимфатический узел);

– повышение эхогенности лимфатического узла (сходство с нормальной тканью щитовидной железы).

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфатического узла, являются микрокальцинаты, кистозный

компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфатического узла с тканью щитовидной железы, менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

Таблица 1.1 – Классификация узловых образования щитовидной железы по системе EU-TIRADS [111]

<i>Категория</i>	<i>Описание</i>
EU-TIRADS 1	Отсутствие узлов в ЩЖ при УЗИ
EU-TIRADS 2	Доброкачественное образование. Риск злокачественности – 0%. Включает 2 категории узлов: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они перекалифицируются в категорию низкого риска. ТАБ не показана, но может быть выполнена в лечебных целях
EU-TIRADS 3	Образование низкого риска злокачественности. Риск злокачественности – 2–4%. Образования изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см
EU-TIRADS 4	Образование среднего риска злокачественности. Риск злокачественности – 6–17%. Образования умеренно гипоэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Основное различие между низким и средним риском заключается в экзогенности солидных участков узла. В случае гетерогенности узла наличие любого гипоэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска. ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см
EU-TIRADS 5	Образование высокого риска злокачественности. Риск злокачественности – 26–87%. 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»). ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходимо повторить в ближайшее время для исключения ложноотрицательного результата. Если узел размером < 1 см и нет изменений со стороны регионарных лимфатических узлов, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 6 мес.

При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в узловом образовании щитовидной железы рекомендуется ультразвуковая оценка подвижности голосовых складок с целью исключения инвазии опухоли в гортань и/или пареза голосовой складки вследствие вовлечения в процесс возвратного гортанного нерва (зависит от анатомического строения гортани)» [111].

1.5. Цитологическое исследование узлов щитовидной железы. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBRSTC)

«Основополагающим методом диагностики нозологического варианта

узлового зоба является морфологический. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы осуществляется на трех этапах:

- 1) дооперационном (цитологическое исследование пунктата узла щитовидной железы);
- 2) интраоперационном (исследование материала из образований, определяемых визуально во время операции);
- 3) послеоперационном (гистологическое исследование удаленных узлов щитовидной железы)» [111].

«Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом и исключить злокачественную патологию щитовидной железы. По данным многочисленных исследований чувствительность ТАПБ в выявлении рака составляет 70–98% (в среднем около 80%), а специфичность – 70–100% (в среднем 92%). В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные, аспираты). На основании данных ТАПБ, как правило, невозможно отличить высокодифференцированный фолликулярный рак (из А- или В-клеток, т. н. гюртлеклеточный) от аденомы, поэтому предлагается формулировать цитологическое заключение фолликулярная опухоль (неоплазия) из А- или В-клеток, и считать их подозрительными на злокачественные (промежуточными, неопределенными), рекомендовать хирургическое вмешательство со срочными гистологическим исследованием. Редко в эту группу попадают аспираты, подозрительные на папиллярный рак. Преимущества и недостатки технических вариантов проведения ТАПБ продолжают обсуждаться, тем не менее, контроль УЗИ позволяет существенно увеличить информативность ТАПБ. Особенно когда речь идет об узловых образованиях с кистозным компонентом (10–25% всех узлов щитовидной железы) и при решении вопроса о пункции наиболее подозрительного в отношении рака узла при многоузловом зобе. В специализированных центрах доля неинформативных пункций при узловом зобе составляет около 5–10%» [111].

«Показаниями для проведения ТАПБ узла щитовидной железы в рамках диагностики узлового зоба являются:

1) проведение ТАПБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль по данным УЗИ при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ;

2) узловые образования, равные или превышающие в диаметре 1 см (выявленные при пальпации и/или УЗИ);

3) клинически значимое увеличение ранее выявленного узлового образования при динамическом наблюдении. ТАПБ, сама по себе, не является методом динамического наблюдения при узловом зобе и при отсутствии прогрессирующего роста последнего периодическое проведение ТАПБ не показано» [111].

«В течение длительного времени при описании результатов ТАПБ узлов щитовидной железы образцы разделяли на такие категории:

- неинформативный материал (точная диагностика невозможна);
- доброкачественное образование;
- фолликулярная неоплазия (подозрение на злокачественность);
- злокачественное образование [108].

Такая классификация нередко приводила противоречиям между цитоморфологами и клиницистами.

В октябре 2007 г в Национальном институте рака США (г. Бетесда) принята усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов ТАПБ – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBRSTC). «Преимущество данной классификации заключается в том, что с ее помощью можно четко описать и выразить уровень уверенности по поводу возможной злокачественности, что в свою очередь облегчает прогнозирование и приводит к соответствующей тактике ведения пациента» [18]. В 2018 г. принята вторая редакция данной классификации. Необходимость в редакции вызвана тем, что за время использования первого варианта классификации в области цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы появилось немало новых разработок. К их числу относятся:

(1) пересмотр тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы;

2) внедрение молекулярного тестирования в диагностическую практику в качестве дополнения к цитологическому исследованию;

3) «реклассификация неинвазивного фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в неинвазивную фолликулярную опухоль щитовидной железы с папиллярно-подобными изменениями ядер» (NIFTP) [23].

Таблица 1.2 – Классификация Бетесда (TBSRTC) в цитологической диагностике заболеваний щитовидной железы

I	Недиагностический/неинформативный материал
	Только кистозная жидкость
	Практически бесклеточный образец (менее 10 клеток)
	Иное (значительная примесь крови, артефакт адгезии, артефакты высушивания на воздухе и т.д.)
II	Доброкачественные поражения
	Соответствует доброкачественному фолликулярному узловому образованию (аденоматозный зоб, коллоидный зоб и т.д.)
	Соответствует хроническому лимфоцитарному тиреоидиту (Хашимото) при подтверждении клиническими данными
	Соответствует гранулематозному тиреоидиту (подострому)
III	Иное
IV	Атипия неопределенного значения/фолликулярное поражение неопределенного значения
	Фолликулярная опухоль/предположительно фолликулярная опухоль
V	Отметить особо, если образование состоит из онкоцитов (клеток Гюртле)
	Предположительно злокачественная опухоль
	Предположительно папиллярный рак щитовидной железы
	Предположительно медуллярный рак щитовидной железы
	Предположительно метастатическая опухоль щитовидной железы
	Предположительно злокачественная лимфома
VI	Иное
	Злокачественная опухоль
	Папиллярный рак щитовидной железы
	Низкодифференцированный рак щитовидной железы
	Медуллярный рак щитовидной железы
	Недифференцированный рак (анapластический)
	Плоскоклеточный рак щитовидной железы
	Рак со смешанными признаками (отметить особо)
	Метастатическая опухоль щитовидной железы
Неходжкинская лимфома	
Иное	

Таблица 1.3 – Классификация Бетесда (TBSRTC) в цитологической диагностике заболеваний щитовидной железы: предполагаемый риск злокачественности и клинические рекомендации по ведению пациента

<i>Диагностическая категория</i>	<i>Риск злокачественности, %</i>	<i>Стандартное ведение</i>
I Недиагностический / неинформативный материал	5–10	Повторная ТАПБ под контролем УЗИ
II Доброкачественные поражения	0–3	Клинический и УЗ-контроль в динамике
III Атипия неопределенного значения / фолликулярное поражение неопределенного значения	10–30	Повторная ТАПБ, молекулярное тестирование или гемитиреоидэктомия
IV Фолликулярная опухоль / предположительно фолликулярная опухоль	25–40	Молекулярное тестирование, гемитиреоидэктомия
V Предположительно злокачественная опухоль	50–75	Гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия
VI Злокачественная опухоль		Гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия

1.6. Прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы

В 2013 г. Nixon I. и соавт. использовали номограмму, основанную на оценке 8 диагностических факторов из числа клинических и лабораторно-инструментальных параметров с применением балльной системы, позволяющую соотнести итоговую сумму баллов с вероятностью наличия РЩЖ [63]. Широкого распространения данная модель не получила.

Исследователями (Witczak J. и соавт.) была предложена прогностическая модель, основанная на использовании независимых предикторов злокачественности: уровень ТТГ, возраст, пол, ультразвуковые характеристики: неровные границы, наличие микрокальцинтов, эхогенность [97]. Каждому показателю присваивался балл:

- ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл = 1 балл;
- возрастная группа менее 30 лет и более 60 лет = 1 балл;
- нечеткие неровные границы = 2 балла;
- смешанная эхогенность = 1 балл;
- гипоэхогенность = 2 балла;

Оценки узлов с суммой баллов более 4 имели чувствительность (86,9%), в то время как более 7 были высокочувствительными (94,7%) для злокачественных образований. По данным Witczak J. из 70 пациентов с неопределенными результатами цитологии, 40 пациентов (57%) имели 2 и менее балла, и только 2 пациента (5%) имели окончательный диагноз РЦЖ. 21 пациенту (30%) с суммой баллов 1 в итоге был поставлен диагноз доброкачественного образования. Таким образом, у пациентов с неопределёнными результатами цитологии отрицательная прогностическая ценность 2 балла и менее была 95–100%.

Использование балльной системы 2–10 помогает стратифицировать риск злокачественных новообразований у больных с узловым зобом. Особенно удобно использовать эту модель у пациентов с неопределёнными результатами цитологии или там, где инвазивные методы менее предпочтительны, например, у пожилых пациентов или беременных женщин. В таком случае более высокие баллы будут диктовать необходимость более агрессивной тактики, в то время как у пациентов с низкой суммой баллов возможна выжидательная тактика «ждать и наблюдать».

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное неконтролируемое исследование, состоящее из проспективного и ретроспективного этапов (Рисунок 2.1).

Данное исследование состояло из изучения трех основных аспектов проблемы дифференциальной диагностики злокачественных образований у пациентов с синдромом узлового зоба:

- 1) изучение эффективности системы TIRADS в клинической практике;
- 2) изучение факторов риска развития рака щитовидной железы;
- 3) создание прогностической модели стратификации риска рака щитовидной железы на основании ультразвуковых и клиничко-лабораторных предикторов.

В рамках первого аспекта внедрена в работу поликлиники система TIRADS. Изучена эффективность системы в рамках диагностики и наблюдения за узловыми образованиями щитовидной железы, дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, корреляция с системой интерпретации результатов ТАПБ – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBRSTC) и соответствие окончательному диагнозу по результатам гистологического исследования послеоперационного материала. Были изучены ультразвуковые признаки, наиболее часто встречающиеся при доброкачественных и злокачественных образованиях щитовидной железы.

Второй аспект был посвящен изучению роли различных предикторов, таких как пол, возраст, уровень ТТГ, семейный анамнез РЩЖ, воздействие ионизирующего излучения на область головы и шеи в прошлом, инсулинорезистентности, ожирения в развитии и прогрессировании злокачественных образований щитовидной железы.

Третьим аспектом исследования явилось создание математической модели стратификации риска РЩЖ на основании клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров в ходе дифференциально-диагностического поиска у пациентов с узловым зобом.

Набор пациентов выполнялся методом сплошной выборки.

Место проведения исследования. Работа выполнена на кафедре эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (ректор-академик РАН, профессор, д. м. н. П. В. Глыбочко) и в ФГБУ Поликлиника №2 УДП РФ (главный врач Е. В. Володина).

Для достижения поставленных целей мы провели исследование, включающее проспективный и ретроспективный этапы.

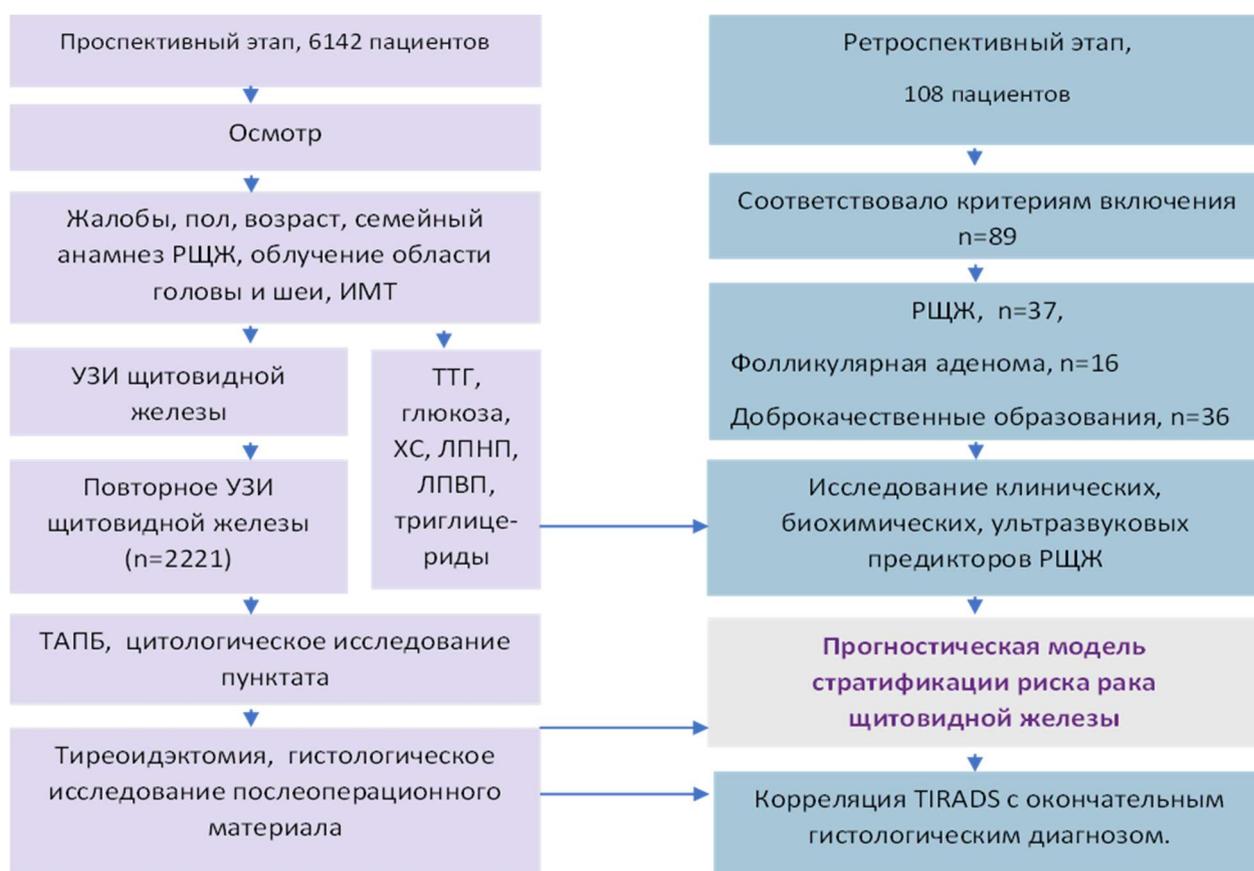


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования
2.2. Характеристика обследованных пациентов
и объем проведенного исследования

Проспективное исследование эффективности системы TIRADS

Всего обследовано: 6142 пациентов (женщины $n = 4570$, мужчины $n = 1572$).

В исследование включены пациенты, обратившиеся в ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ, которым проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Сбор данных осуществлялся при

помощи программного обеспечения MCS 2000. Для оптимизации работы врача-эндокринолога и улучшению контроля за узловыми образованиями щитовидной железы в клиническую практику ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ была внедрена система TIRADS. Для более эффективного использования была создана внутренняя система реагирования на выявление 4-5-й категорий TIRADS.

Сформирован статистический отчет «Впервые выявленная жизнеопасная патология». Информация о пациенте и выявленной патологии, при соответствующем заполнении алгоритма УЗ-протокола, автоматически поступает на рабочий компьютер заведующим отделением ультразвуковой диагностики, терапевтическим отделением, хирургическим отделением, а также врачу-эндокринологу в виде входящего письма с последующим доступом к электронной истории болезни пациента и возможностью просмотра УЗ-протокола, данных других инструментальных и лабораторных методов исследования, дневников врачей.

Кроме того, созданы 3 статистических отчета по выявленным категориям TIRADS с возможностью отслеживания:

- количества проведенных УЗИ щитовидной железы,
- присвоенных категорий,
- положительной и отрицательной динамики,
- перехода пациентов в другую категорию за заданный временной период.

Для удобства использования, в отчетах присутствуют дополнительные фильтры с возможностью выбора участка прикрепления пациента, выбора лечащего врача, сформирована возможность одновременного отслеживания и сопоставления данных лабораторных анализов.

Таблица 2.1 – Отчет по категориям TIRADS

<i>№ А/К</i>	<i>ФИО пациента</i>	<i>Пол</i>	<i>Дата рождения</i>	<i>Возраст</i>	<i>Категория TIRADS</i>	<i>ТТГ</i>
800001	Иванов И. И.	муж	03.06.1973	44	2	3,6
800002	Петрова Т. И.	жен	04.03.1949	69	4а	4,8

Таблица 2.2 – Отчет по отрицательной динамике

№ а.к.	Пациент	Пол	Дата рождения	Возраст	Предпоследнее исследование категория TIRADS	ТТГ	Последнее исследование категория TIRADS	ТТГ
1001	Сергеев С. С.	муж	19.07.1974	43	12.04.2016 – категория 2	0,057	27.03.2017–категория 3	0,353
1002	Максимова Т. Н.	жен	10.07.1964	53	02.06.2016 – категория 2	5,587	11.09.2017–категория 4b	3,671

Таблица 2.3 – Отчет по положительной динамике

№ а.к.	Пациент	Пол	Дата рождения	Возраст	Предпоследнее исследование категория TIRADS	ТТГ	Последнее исследование категория TIRADS	ТТГ
1003	Волков Е. Н.	муж	26.02.1981	37	18.05.2017–категория 3	0,987	22.11.2017 –категория 2	1,236
1004	Турьева О. П.	жен	18.12.53	64	16.08.2017–категория 4a	3,897	03.03.2018 –категория 2	2,492

Для удобства работы и оперативного просмотра информации все отчеты предусматривают возможность перехода в электронную карту пациента.

Ретроспективное исследование факторов риска РЩЖ

В ретроспективной части исследования был проведен детальный анализ амбулаторных карт 108 пациентов, перенесших тиреоидэктомию в период с 2010 г. по 2018 г. В исследование включено 89 пациентов, чьи амбулаторные карты имели все необходимые данные: сведения о наличии или отсутствия семейного анамнеза РЩЖ, воздействия ионизирующего излучения на область головы и шеи в прошлом, показатели ТТГ, глюкозы, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, ИМТ, наличия или отсутствия в анамнезе таких заболеваний, как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, метаболический синдром, данные ультразвукового, цитологического и гистологического исследований, данные последующего, послеоперационного наблюдения.

Общая выборка пациентов, получивших хирургическое лечение узлового зоба, была разделена на три группы: пациенты с доброкачественными образованиями щитовидной железы (узловой коллоидный зоб), пациенты со злокачественными образованиями щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы), пациенты с фолликулярной аденомой. Группы злокачественных новообразований и доброкачественных образований были сопоставимы по основным клиническим

характеристикам. В отдельную группу выделены пациенты с диагнозом фолликулярная аденома, в связи с тем, что, несмотря на доброкачественность образования, имеются ультразвуковые и биохимические особенности, исследуемые параметры имеют промежуточный характер между раком и зобом.

На основании полученных данных была создана математическая модель стратификации риска рака щитовидной железы.

Объем обследования

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, изучение имеющейся медицинской документации, физикальный осмотр.

У всех обследованных пациентов проводился опрос и оценка медицинской документации, анализировались такие факторы как:

- семейный анамнез рака щитовидной железы;
- воздействие ионизирующего излучения на область голова/шея в прошлом;
- наличие нарушений углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, метаболический синдром;
- ожирение.

Индекс массы тела был рассчитан по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2(м^2)$. Результат оценивался: 24,9–29,9 $кг/м^2$ – избыточная масса тела; 30,0–34,9 $кг/м^2$ – ожирение I степени; 35,0–39,9 $кг/м^2$ – ожирение II степени; более 40,0 $кг/м^2$ – ожирение III степени (морбидное).

При наличии жалоб, характерных для патологии щитовидной железы, выполнялось определение уровня ТТГ, Т4 св, Т3 св, АТ к ТПО, ТГ и рТТГ.

2.3. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования были проведены на базе клинической лаборатории ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ. Пробы венозной крови натощак брали не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Образцы крови были получены при кубитальной венепункции с использованием вакуумных пробирок с крышками с цветовой кодировкой для взятия, обработки, транспортировки и

хранения крови для исследования сыворотки, плазмы или цельной крови в кинической лаборатории.

Биохимическое исследование крови (глюкоза сыворотки крови натощак, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) проводилось на анализаторе Konelab 20/20i фотометрическим методом с помощью набора HUMAN.

Исследование уровня ТТГ осуществлялось иммуноферментным методом на аппарате Lasurite с помощью набора ТТГ-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ).

2.4. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате Voluson E8 GE линейным датчиком с частотой 11L-D.

При выявлении узловых образований, подозрительных на злокачественные, пациентам проводилась ТАПБ с цитоморфологией пунктата.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы проводилась на базе ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ опытным хирургом-эндокринологом, к. м. н., под контролем УЗ-луча. Срочное цитологическое исследование выполнялось врачом-цитологом. Окраска препаратов – азур-эозиновой смесью (модификация Романовского – Гимза).

Гистологическое исследование удаленной тиреоидной ткани было выполнено после проведения тиреоидэктомии.

2.5. Этическая экспертиза

Исследование прошло экспертную оценку и было одобрено локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол от 11.10.2018 № 09-18).

2.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc.). Количественные признаки описывались с

помощью среднего, стандартного отклонения, медианы и квартилей, а также минимального и максимального значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Для протяженных показателей был проведён анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и величины стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки независимости влияния клинических факторов на риск РЦЖ использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, включали в многофакторный анализ. Коэффициенты для расчета прогностической формулы рассчитывали из линейного регрессионного анализа. Для удобства вычислений коэффициенты, полученные в регрессионном анализе, приведены к целочисленным (баллам). Внутренняя валидация проводилась с помощью бутстрэп-метода. Классификация и оценку согласия модели и реальных данных проводилось методом Хосмера – Лемешова. Классификация считалась адекватной при значении $p > 0,20$. Анализ диагностической точности тестируемой шкалы проводился путём построения характеристических кривых (ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (AUC).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота и структура патологии щитовидной железы у пациентов ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ

По результатам эпидемиологического исследования в 2016–2018 гг. патология щитовидной железы диагностирована в среднем у 22,23% ($n = 2992$) обратившихся лиц ($n = 14337$) в ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ. Среди них узловая патология щитовидной железы выявлена у 84,61%.

Структура заболеваний щитовидной железы распределялась следующим образом (см. Рисунок 3.1).

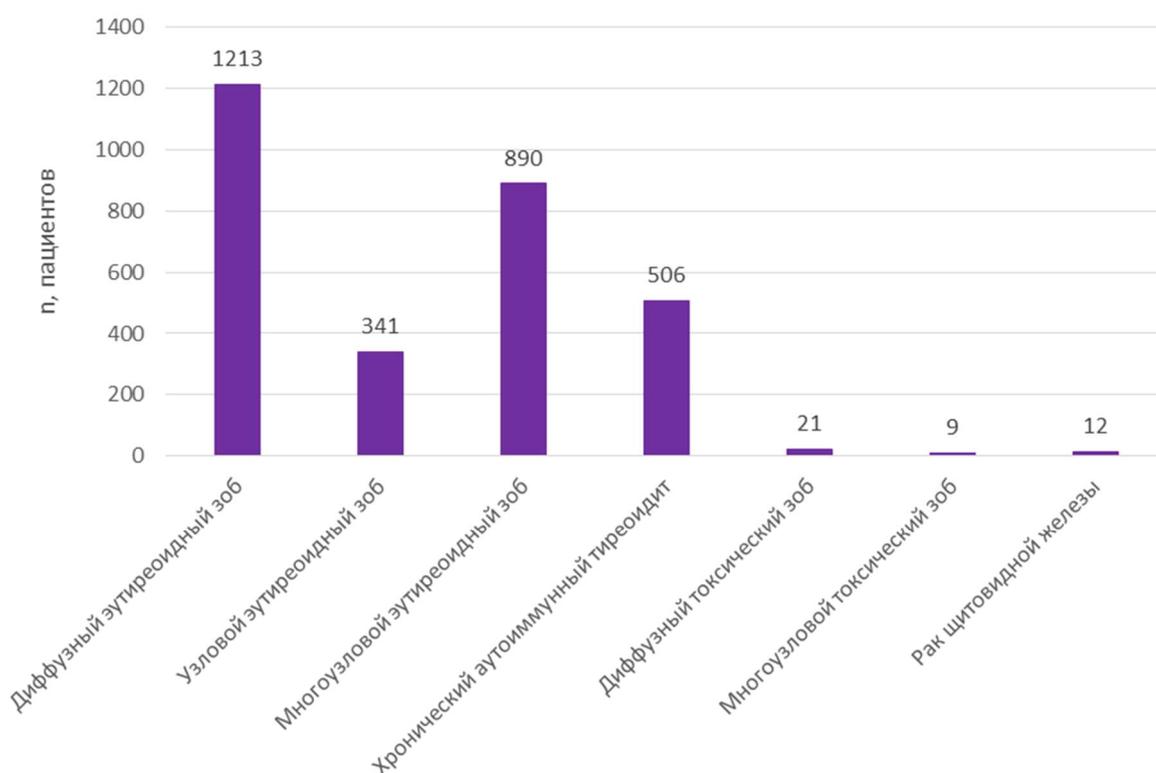


Рисунок 3.1 – Структура патологии щитовидной железы среди пациентов ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ в 2016–2018 гг.

Патология щитовидной железы чаще встречалась у женщин 77,03% ($n = 2304$), чем у мужчин 22,96% ($n = 688$) (Рисунок 3.2).

Среди пациентов с патологией щитовидной железы преобладали люди старше 60 лет (Рисунок 3.3).



Рисунок 3.2 – Распределение пациентов с патологией щитовидной железы по полу

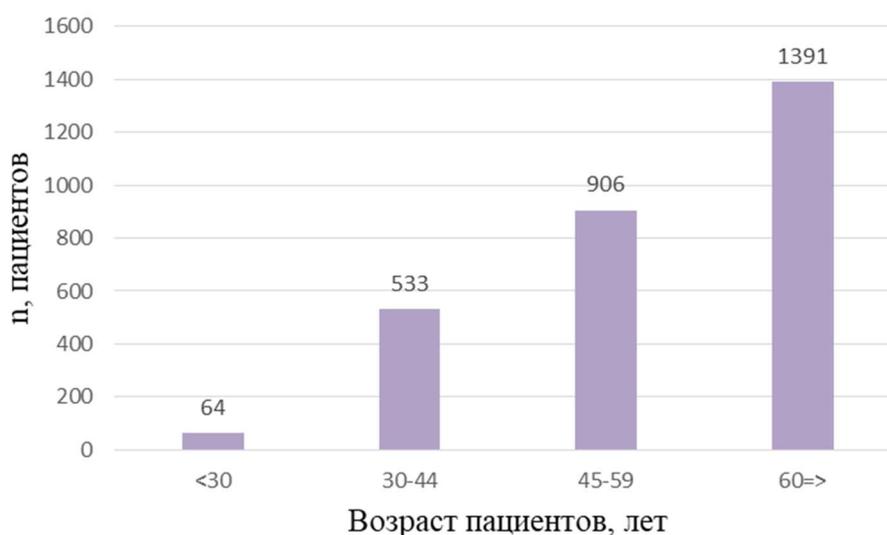


Рисунок 3.3 – Распределение пациентов с патологией щитовидной железы по возрастным группам

3.2. Проспективный этап исследования. Изучение эффективности системы TIRADS

В проспективной части исследования были изучены протоколы ультразвуковых исследований, результаты лабораторных, цитологических и гистологических исследований, клинические данные 6142 пациентов (женщины $n = 4570$, мужчины $n = 1572$).

В период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. всего было проведено 8363 ультразвуковых исследований щитовидной железы. Из них повторных УЗИ ЩЖ $n = 2221$.

Возраст пациентов составил: минимальный – 17 лет, максимальный – 93 года, средний – 53 года.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы преимущественно назначалось при проведении обязательной ежегодной диспансеризации госслужащих, а также пациентам с жалобами, характерными для патологии щитовидной железы, пациентам с впервые выявленными пальпаторными изменениями в щитовидной железе, пациентам, имеющим отягощенную наследственность или заболевания щитовидной железы в анамнезе. Основные жалобы, предъявляемые на консультации врача-эндокринолога, отражали сердечно-сосудистые, психо-эмоциональные и неврологические нарушения. Пациенты указывали на слабость, повышенную утомляемость, дискомфорт в области шеи, чувство «кома» в горле, раздражительность, учащенное сердцебиение, потливость, першение в горле, осиплость голоса, реже – на пальпируемое образование на передней поверхности шеи, затруднение дыхания, глотания.

Помимо ультразвукового исследования таким пациентам проводилась оценка функции щитовидной железы, в некоторых случаях компьютерная томография шеи или рентгенография щитовидной железы с контрастированием пищевода барием.

Включение пациентов в исследование

2016 год. В 2016 г. в исследование было включено 2740 пациентов. По категориям TIRADS пациенты были распределены следующим образом (см. Таблицу 3.1).

Среди них женщины $n = 2040$ (74,45%), мужчины $n = 700$ (25,55%).

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по категориям TIRADS в 2016 г.

<i>Категория TIRADS</i>	<i>n, пациентов</i>	<i>%</i>
TIRADS 1	521	19,01
TIRADS 2	2019	73,68
TIRADS 3	177	6,45
TIRADS 4	20	0,72
TIRADS 5	3	0,10
всего	2740	100

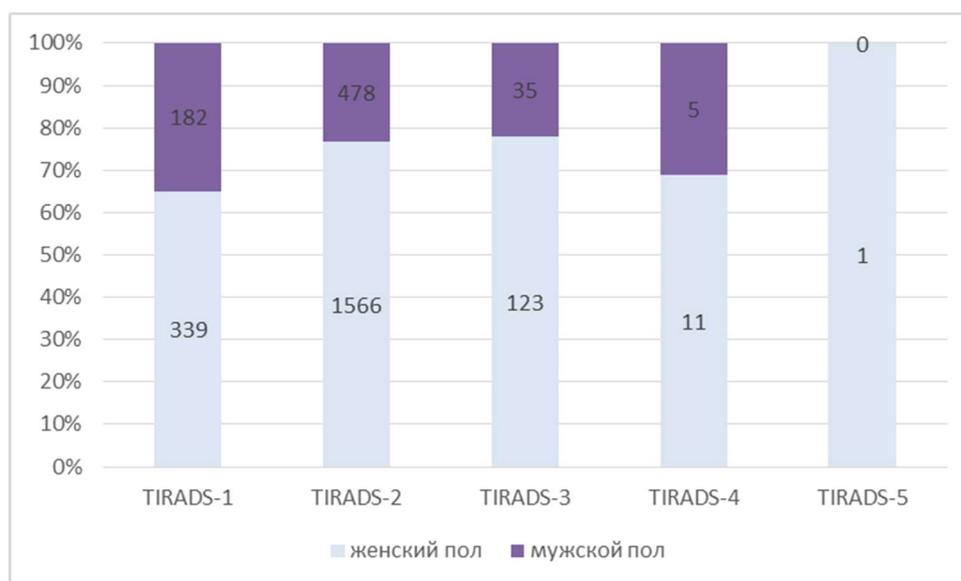


Рисунок 3.4 – Распределение пациентов по полу в категориях TIRADS в 2016 г.

Повторное УЗИ было проведено 60 пациентам (женщины $n = 53$, мужчины $n = 7$). Положительная динамика отмечена у 11 пациентов (женщины $n = 8$, мужчины $n = 3$).

У 1 пациентки категория TIRADS 2 переведена в категорию TIRADS 1.

У 8 пациентов (женщины $n = 6$, мужчины $n = 2$) категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 2.

У 1 пациента категория TIRADS 4 переведена в категорию TIRADS 2.

У 1 пациентки категория TIRADS 5 переведена в категорию TIRADS 3.

Средний уровень ТТГ в этой группе пациентов составил 1,3 мкМЕ/мл.

Отрицательная динамика отмечена у 7 пациентов (женщины $n = 6$, мужчины $n = 1$). Возраст пациентов составлял от 39 до 70 лет.

У 6 пациентов (женщины $n = 5$, мужчины $n = 1$) категория TIRADS 2 была переведена в категорию TIRADS 3 ($n = 4$), в категорию TIRADS 4 – 2 пациентки.

У 1 пациентки категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 4.

Средний уровень ТТГ в данной группе пациентов составил 1,6 мкМЕ/мл.

Отсутствие динамики при ультразвуковом обследовании выявлено у 38 пациентов. Среди них 3 мужчин (51 год, 54 года, 69 лет) и 35 женщин от 31 года до 81 года.

Категория TIRADS 1 – 1 пациент, категория TIRADS 2 – 31 пациент, категория TIRADS 3 – 6 пациентов.

2017 год. В 2017 г в исследование было включено 1711 пациентов, повторное УЗИ проведено 1117 пациентам. Всего в 2017 г выполнено УЗИ $n = 2828$. Среди них женщины $n = 2084$ (73,36%), мужчины $n = 744$ (36,72%).

По категориям TIRADS пациенты были распределены следующим образом (см. Таблицу 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение пациентов по категориям TIRADS в 2017 г.

Категория TIRADS	<i>n</i> , пациентов	%
TIRADS 1	530	18,74
TIRADS 2	2146	75,88
TIRADS 3	133	4,70
TIRADS 4	16	0,57
TIRADS 5	2	0,07
всего	2828	100,00

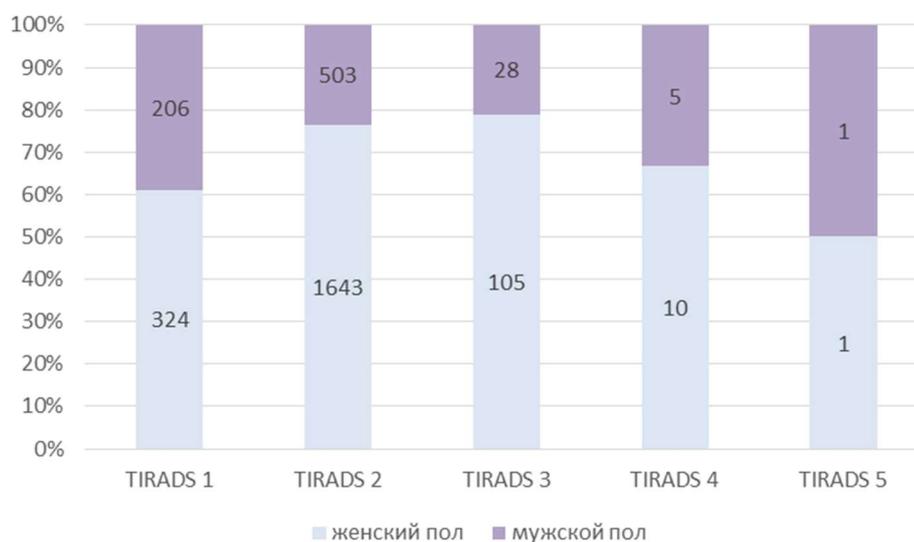


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов по полу по категориям TIRADS в 2017 г.

В 2017 г. повторное УЗИ щитовидной железы проведено $n = 1117$. Из них $n = 43$ (женщины $n = 33$, мужчины $n = 10$) дважды в данном году.

Положительная динамика отмечена у 36 пациентов (женщины $n = 30$, мужчины $n = 1$).

У 3 пациентов (женщины $n = 2$, мужчины $n = 1$) категория TIRADS 2 переведена в категорию TIRADS 1.

У 1 пациента категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 1.

У 29 пациентов (женщины $n = 25$, мужчины $n = 4$) категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 2.

У 2 пациенток категория TIRADS 4 переведена в категории TIRADS 2 и в категорию TIRADS 3.

У 1 пациентки категория TIRADS 5 переведена в категорию TIRADS 4.

Средний уровень ТТГ в этой группе пациентов составил 1,56 мкМЕ/мл.

Отрицательная динамика отмечена у 27 пациентов (женщины $n = 20$, мужчины $n = 7$). Возраст пациентов составлял от 43 до 77 лет.

У 7 пациентов (женщины $n = 5$, мужчины $n = 2$) категория TIRADS 1 была переведена в категорию TIRADS 2.

У 16 пациентов (женщины $n = 11$, мужчины $n = 5$) категория TIRADS 2 была переведена в категорию TIRADS 3.

У 3 пациентов (женщины $n = 2$, мужчины $n = 1$) категория TIRADS 2 была переведена в категорию TIRADS 4.

У 1 пациентки категория TIRADS 4 переведена в категорию TIRADS 5.

Средний уровень ТТГ в данной группе пациентов составил 0,86 мкМЕ/мл.

Отсутствие динамики при ультразвуковом обследовании выявлено у 1054 пациентов.

Средний уровень ТТГ 2,2 мкМЕ/мл.

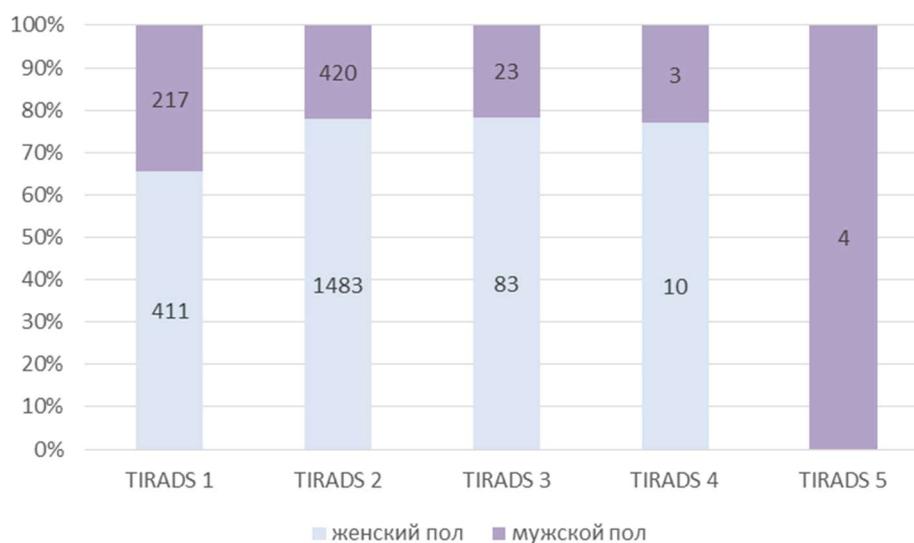
2018 год. В 2018 г. в исследование было включено 1644 пациента. Повторное УЗИ щитовидной железы проведено 1010 пациентам. Всего было проведено 2654 УЗИ щитовидной железы.

Среди них женщины $n = 1990$ (75,00%), мужчины $n = 663$ (25%).

По категориям TIRADS пациенты были распределены следующим образом (см. Таблицу 3.3).

Таблица 3.3 – Распределение пациентов по категориям TIRADS в 2018 г.

Категория TIRADS	n, пациентов	%
TIRADS 1	628	23,66
TIRADS 2	1903	71,70
TIRADS 3	106	3,99
TIRADS 4	13	0,48
TIRADS 5	4	0,15
Всего	2654	100,00

**Рисунок 3.6** – Распределение пациентов по полу по категориям TIRADS в 2018 г.

Повторное УЗИ n = 1010.

Положительная динамика отмечена у 96 пациентов (женщины n = 79, мужчины n = 23). Возраст пациентов составил 25–88 лет.

У 24 пациентов (женщины n = 23, мужчины n = 1) категория TIRADS 2 переведена в категорию TIRADS 1.

У 67 пациентов (женщины n = 54, мужчины n = 13) категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 2.

У 3 пациентов (женщины n = 2, мужчины n = 1) категория TIRADS 4 переведена в категорию TIRADS 2, у одной пациентки в категорию TIRADS 3.

У 2 пациентов категория TIRADS 5 переведена в категории TIRADS 3 и 4.

Средний уровень ТТГ в группе пациентов с положительной динамикой

составил 0,90 мкМЕ/мл.

Отрицательная динамика отмечена у 68 пациентов (женщины $n = 53$, мужчины $n = 15$). Возраст пациентов составлял от 34 до 72 лет.

У 22 пациентов (женщины $n = 18$, мужчины $n = 4$) категория TIRADS 1 переведена в категорию TIRADS 2.

У 42 пациентов категория TIRADS 2 была переведена: в категорию TIRADS 3 ($n = 40$), категорию TIRADS 4 ($n = 2$), категорию TIRADS 5 ($n = 2$, мужчины 38 и 64 лет).

У 1 пациента категория TIRADS 4 переведена в категорию TIRADS 6 (возраст 56 лет).

Средний уровень ТТГ в данной группе пациентов составил 1,26 мкМЕ/мл.

Отсутствие динамики при ультразвуковом обследовании отмечено у 846 пациентов. Средний уровень ТТГ в данной группе пациентов 1,59 мкМЕ/мл.

2016–2018 года. В 2016–2018 гг. всего в исследование было включено 6142 пациентов. Повторное ультразвуковое исследование проведено 2221 пациентом.

При анализе протоколов ультразвукового исследования щитовидной железы по категориям TIRADS в 2016–2018 гг. пациенты были распределены следующим образом (см. Таблицу 3.4).

Таблица 3.4 – Распределение пациентов по категориям TIRADS в 2016–2018 гг.

<i>Категория TIRADS</i>	<i>n, пациентов</i>	<i>%</i>
TIRADS 1	1683	20,12
TIRADS 2	6190	74,02
TIRADS 3	428	5,12
TIRADS 4	53	0,64
TIRADS 5	9	0,11
Всего	8363	100,00

Так, у 142 пациентов (6,39%) выявлена положительная динамика, и они были переведены в категории с более низким риском РЩЖ, преимущественно во 2-ю и в 3-ю.

У 98 пациентов (4,41%) выявлена отрицательная динамика, при повторном ультразвуковом исследовании присвоена более высокая категория TIRADS.

У 30 пациентов (женщины n = 25, мужчины n = 5) категория TIRADS 1 при повторном УЗИ переведена в категорию TIRADS 2.

Категория TIRADS 2 у 59 пациентов (женщины n = 46, мужчины n = 13) переведена в категорию TIRADS 3, у 5 пациенток в категорию TIRADS 4, у 2 пациентов в категорию TIRADS 5.

У 1 пациента категория TIRADS 3 переведена в категорию TIRADS 4.

У 1 пациента категория TIRADS 4 переведена в категорию TIRADS 5.

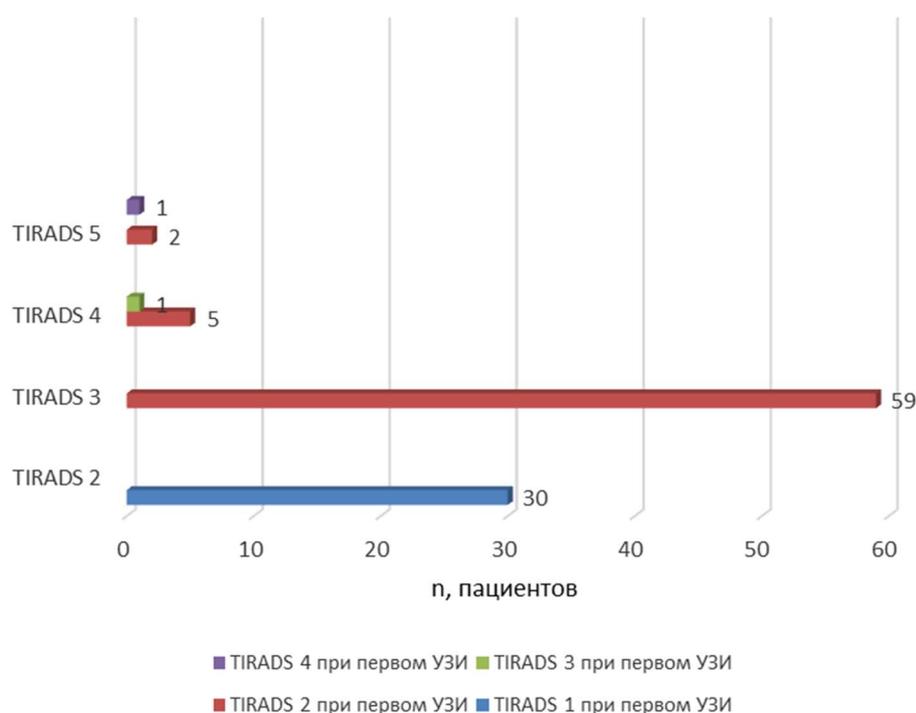


Рисунок 3.7 – Отрицательная динамика по УЗИ щитовидной железы в 2016–2018 гг. Динамика переходов из категории в категорию TIRADS

У 1981 (89,23%) пациентов при повторном УЗИ щитовидной железы не выявлено динамических изменений со стороны имеющейся патологии щитовидной железы, присвоена та же категория TIRADS, что и при включении в исследование.

При анализе данных пол пациента не коррелировал с категорией TIRADS: ($r = 0,0146$; $p = 0,288$)

Было проведено исследование возраста пациента как независимого фактора риска РЩЖ.

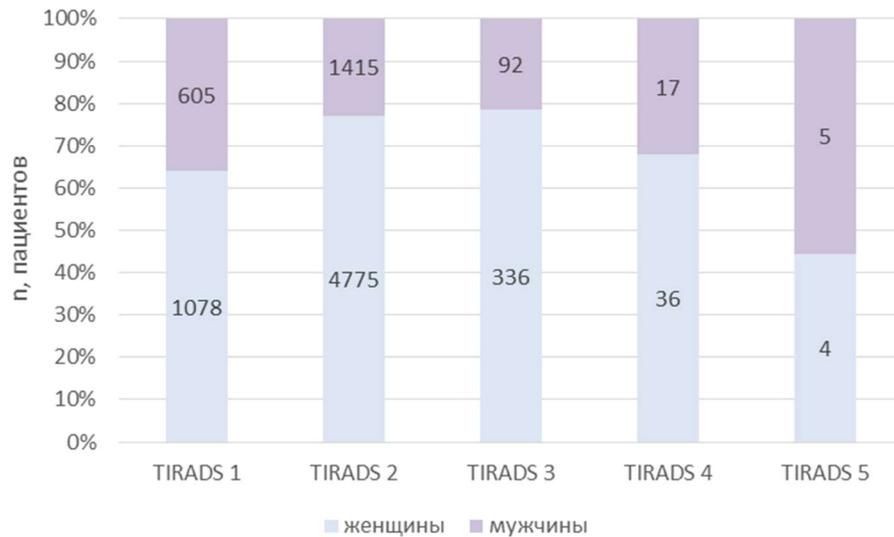


Рисунок 3.8 – Распределение пациентов по полу в категориях TIRADS (2016–2018 гг.)

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – возраст пациента менее 30 лет, 2-я группа – возраст пациента от 30 до 44 лет, 3-я группа – возраст пациента от 45 лет до 60 лет и 4-я группа – пациенты старше 60 лет.

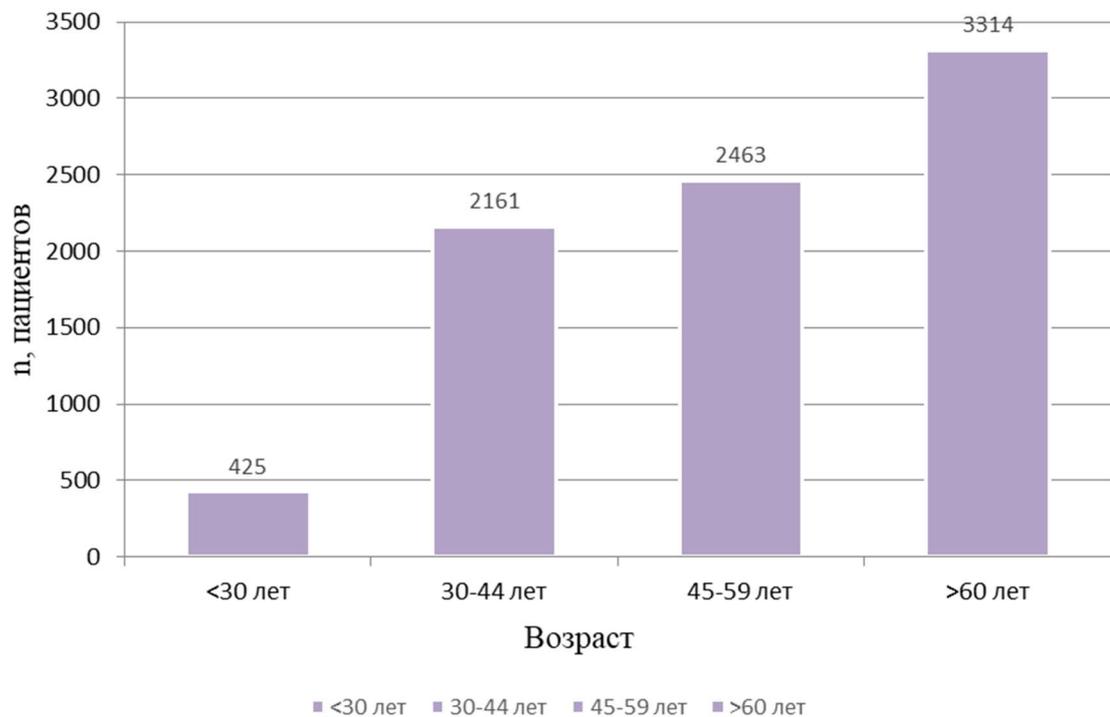


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов по возрастным группам в 2016–2018 гг.

Наибольшее количество обследованных пациентов относились к возрастной группе старше 60 лет (39,62%), наименьшую группу составили пациенты возрастом

менее 30 лет (5%), группа 2 (от 30 до 44 лет) и группа 3 (от 45 лет до 60 лет) были примерно одинаковы и составили 25,84% и 29,45% соответственно.

В ходе исследования выявлено, что имеется прямая связь между ультразвуковыми признаками рака щитовидной железы и возрастом пациента (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Средний возраст пациентов по категориям TIRADS

Категория TIRADS	Средний возраст, лет	<i>p</i>
TIRADS 1	42,86	<i>p</i> < 0,05
TIRADS 2	56,38	
TIRADS 3	59,04	
TIRADS 4	62,36	
TIRADS 5	57,7	



Рисунок 3.10 – Распределение пациентов по возрастным группам по категориям TIRADS в 2016–2018 гг.

3.3. Цитологическое исследование

Следуя рекомендациям USPSTF от 2017 г. мы приняли решение о дифференцированном подходе к показаниям проведения ТАПБ, руководствуясь двумя признаками: размер узлового образования и размер вкупе с ультразвуковыми

признаками злокачественности. Впервые выявленные узловые образования пунктировались при размерах более 1,5 см. Пациентам с впервые выявленными узловыми образованиями размерами менее 1,5 см ТАПБ проводилась при наличии ультразвуковых признаков злокачественности, шейной лимфаденопатии, симптомов объемного процесса в области шеи (охриплость голоса, дискомфорт в области шеи, затруднении при глотании), а также при наличии семейного анамнеза РЦЖ или облучения области головы и шеи в анамнезе. Пациентам с впервые выявленными узловыми образованиями 1–1,5 см без признаков злокачественности и бессимптомным течением проводилось определение кальцитонина с последующим наблюдением. При наличии отрицательной динамики через 1 год им была рекомендована ТАПБ.

За время наблюдения 102 пациентам проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАБ), пунктированы 140 узлов.

Показаниями для пункции явились:

- впервые выявленные узловые образования щитовидной железы категории TIRADS 2 размерами более 1,5 см
- все узловые образования щитовидной железы категории TIRADS 3 размерами более 1,5 см и размерами менее 1,5 см при наличии семейного анамнеза рака щитовидной железы, облучения области голова/шея в анамнезе.
- все узловые образования щитовидной железы категории TIRADS 4–5 размерами более 0,5 см (предел возможности метода исследования).

Среди пациентов, которым была назначена ТАПБ, 3 (2,1%) имели семейный анамнез рака щитовидной железы, облучение области головы и шеи в анамнезе – 7 (5%) пациентов.

Таблица 3.6 – Распределение пациентов в соответствии с классификацией Bethesda

Категория Bethesda	TBSRTC I	TBSRTC II	TBSRTC III	TBSRTC IV	TBSRTC V	TBSRTC VI
n, пациентов	8	107	4	7	12	2
%	6	76	3	5	9	1

Анализ результатов цитологического исследования показал, что в 6% (8/140)

случаев имело место заключение «неинформативный материал» TBRSTC 1, в 76% (107/140) – «доброкачественное образование» TBRSTC 2, в 3% (4/140) – «атипия неясного значения», в 5% (7/140) «фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию», в 9% (12/140) «подозрение на злокачественное новообразование», в 1% (2/140) «злокачественное новообразование». Повторное пунктирование узла во время проведения манипуляции по итогам срочной цитологии понадобилось 10 (9,8%) пациентам.

Повторно ТАПБ были проведены у 4 пациентов с TBRSTC 3. Цитологически при повторном исследовании через 6 месяцев у одного пациента выявлено подозрение на злокачественное образование щитовидной железы (пациент от оперативного лечения отказался), у одной пациентки выявлено подозрение на фолликулярную опухоль, проведено оперативное лечение, гистологически – фолликулярная аденома; у двух пациенток подтвержден доброкачественный генез образования.

3.4. Результаты гистологического исследования

В период с 2016 г. по 2018 г. было проведено 13 тиреоидэктомий. Из них 10 пациентов с подозрением на РЩЖ, три пациентки с подозрением на фолликулярную неоплазию. Четыре пациентки с фолликулярными аденомами и 2 пациента с подозрением на папиллярный рак воздерживаются от оперативного лечения и находятся под наблюдением эндокринолога. Послеоперационное гистологическое исследование ткани узлов щитовидной железы подтвердило цитологический диагноз в 92,30% случаев. У 1 пациентки с категорией TBRSTC IV при гистологическом исследовании был выявлен папиллярный рак щитовидной железы.

Глава 4. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Общие данные

В ретроспективной части исследования был проведен детальный анализ амбулаторных карт 108 пациентов, перенесших тиреоидэктомию в период с 2010 г. по 2018 г. Критериям включения соответствовало $n = 89$.

Таблица 4.1 – Характеристика пациентов

<i>Характеристики</i>	<i>РЩЖ</i>	<i>%</i>	<i>Фол. аденома</i>	<i>%</i>	<i>Добр. обр-е</i>	<i>%</i>
Всего	37	41,57	16	17,98	34	38,20
Мужчины	15	40,54	2	12,50	6	17,65
Женщины	22	59,46	14	87,50	28	82,35
Возраст, лет						
Минимальный	20		39		36	
Максимальный	75		75		71	
Средний	50,69		59,31		56,87	
Возрастные группы						
1-я: до 30 лет	2	5,41	0	0,00	0	0,00
2-я: 31–45 лет	8	21,62	1	6,25	4	11,76
3-я: 46-60 лет	22	59,46	7	43,75	17	50,00
4-я: старше 60 лет	5	13,51	8	50,00	11	32,35
Средний уровень ТТГ, мкМЕ/мл	2,02	5,46	2,31	14,44	1,19	3,50
ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл	10	27,03	4	25,00	3	8,82
Семейный анамнез РЩЖ	2	5,41	0	0,00	1	2,94
Облучение области голова/шея	5	13,51	0	0,00	1	2,94

При изучении ультразвуковых характеристик узловых образований, таких как локализация, эхогенность, структура, размеры, контуры и форма узлов, наличие микрокальцинатов, узловой кровотоков выявлено, что злокачественные образования чаще локализовались в области верхушки или перешейка щитовидной железы (40,5% против 19,3%, $p=0,037$), чаще отмечалась гипоэхогенность (62,2% против

26,9%, $p=0,001$), нечеткость контуров (25,0% против 6,0%), $p=0,012$), микрокальци-
наты (66,7% против 9,6%, $p=0,0001$), смешанный кровоток (73,0% и 42,3%,
 $p=0,004$), что в целом соответствует данным мировой литературы.

Таблица 4.2 – Характеристика узловых образований щитовидной железы

<i>Ультразвуковые характеристики узла</i>	<i>РЩЖ</i>	<i>%</i>	<i>Фол. аде- нома</i>	<i>%</i>	<i>Добр. обр-е</i>	<i>%</i>
Локализация:						
Перешеек	10	27,03	4	25,00	3	8,82
Верхушка доли	5	13,51	0	0,00	3	8,82
Средняя или нижняя часть доли	22	59,46	12	75,00	27	79,41
Размеры узлов:						
Менее 10 мм	8	21,62	2	12,50	4	11,76
Более 10 мм	29	78,38	14	87,50	30	88,24
Высота больше ширины	10	27,03	3	18,75	3	8,82
Эхогенность:						
Гипоэхогенный	23	62,16	2	12,50	11	32,35
Изоэхогенный	14	37,84	12	75,00	23	67,65
Гиперэхогенный	0	0,00	2	12,50	0	0,00
Узловой кровоток:						
Перинодулярный	7	18,92	6	37,50	21	61,76
Интранодулярный	3	8,11	0	0,00	2	5,88
Смешанный	27	72,97	10	62,50	12	35,29
Наличие микрокальцинатов	24	6,86	2	12,50	2	5,88
Контур узла:						
Четкие	26	70,27	14	87,50	33	97,06
Нечеткие	9	24,32	2	12,50	1	2,94
Структура узла:						
Однородная	13	35,14	8	50,00	17	50,00
неоднородная	24	64,86	8	50,00	17	50,00

4.2. Информативность системы ТИРАДС в стратификации риска злокачественности

При сопоставлении результатов гистологического исследования узловых образований щитовидной железы ($n = 89$) у пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, и ультразвукового исследования щитовидной железы, выполненного в предоперационном периоде, отмечалось соответствие окончательного диагноза категориям TIRADS.

Доброкачественные образования в 58,82% случаев имели категорию TIRADS 2, в 29,41% категорию TIRADS 3 и лишь в 11,76% категорию TIRADS 4. В категории TIRADS 5 доброкачественные образования коллоидного происхождения выявлены не были.

Диагноз «фолликулярная аденома» по результатам гистологического исследования присвоен узловым образованиям в категории TIRADS 2 в 18,75% случаев, категории TIRADS 3 в 50% случаев и в категории TIRADS 4 в 31,25% случаев. В категории TIRADS 5 доброкачественные фолликулярные образования выявлены не были.

Рак щитовидной железы (папиллярный рак – 94,59%, фолликулярный рак – 5,41%) выявлялся в категории TIRADS 2 и выше, однако категорию TIRADS 2 имели лишь 10,81% злокачественных новообразований щитовидной железы, категорию TIRADS 3 – 13,51%, категорию TIRADS 4 – наибольшее количество раков щитовидной железы – 67,57%, категорию TIRADS 5 – 8,11%.

Статистический анализ показал значимую корреляционную связь между системой TIRADS и гистологическим типом узловых образований ($r = 0,517$; $p = 0,000002$), что подтверждает информативность системы TIRADS в диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы.

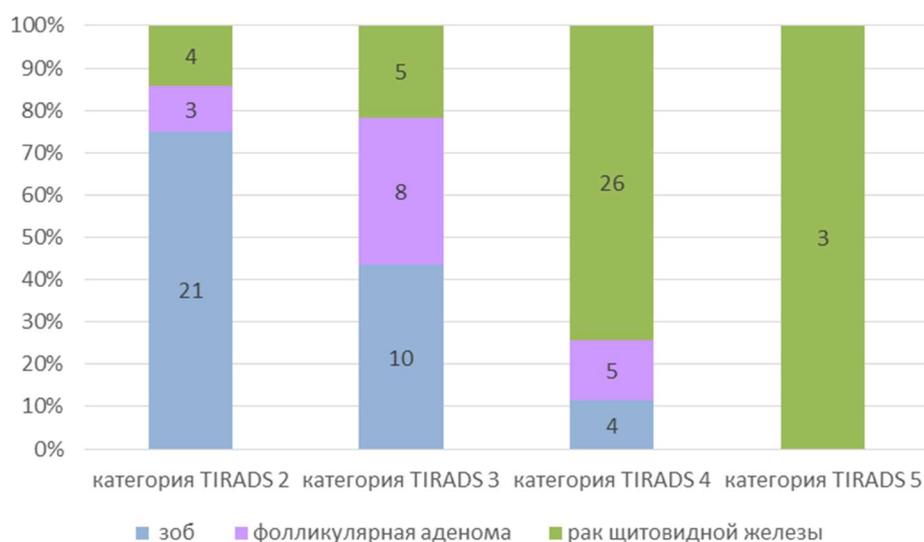


Рисунок 4.1 – Сопоставление результатов гистологического исследования и системы TIRAD

Таблица 4.3

Категория TIRADS	РЩЖ (n)	%	Фолликулярная аденома (n)	%	Коллоидный зоб (n)	%
TIRADS 2	4	14,29	3	10,71	21	75,00
TIRADS 3	5	21,74	8	34,78	10	43,48
TIRADS 4	26	74,28	5	14,20	4	11,40
TIRADS 5	3	100,00	0	0	0	0

4.3. Результаты внедрения системы TIRADS в работу лечебного учреждения

При анализе результатов внедрения системы TIRADS в работу лечебного учреждения, выявлено снижение количества проведённых УЗИ ЩЖ на 35% (2014 г n = 4136, 2018 г n = 2688), количество проведенных ТАПБ на 42,5% (2014 г n = 106, 2018 г n = 58), без потери диагностической ценности и количества выявленных РЩЖ в 2014 г – 4, в 2018 г – 5. Экономия составила 1 700 000 руб.

4.4. Изучение факторов риска

В ходе работы нами были изучены дополнительные факторы, которые могли бы влиять на риск развития РЩЖ.

4.4.1. Уровень тиреотропного гормона

Наиболее изученным независимым фактором развития РЦЖ является уровень ТТГ. Анализ ТТГ проводился всем пациентам с патологическими изменениями структуры ЩЖ, а также пациентам, предъявлявшим жалобы, характерные для нарушения функции ЩЖ.

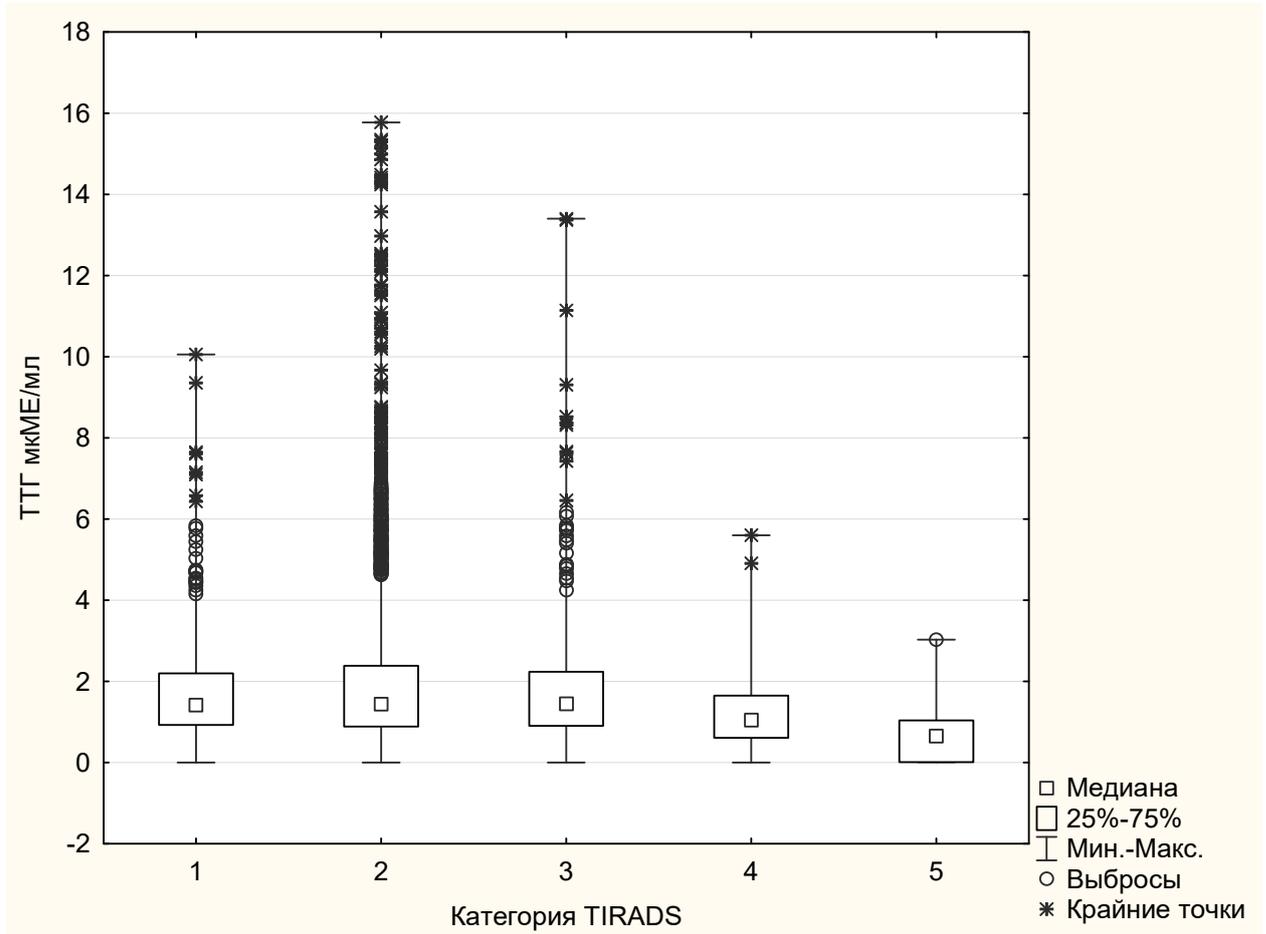


Рисунок 4.2 – Диаграмма размаха ТТГ по категориям TIRADS

Таблица 4.4

	<i>n</i>	<i>Среднее,</i> <i>мкМЕ/мл</i>	<i>Min,</i> <i>мкМЕ/мл</i>	<i>Max,</i> <i>мкМЕ/мл</i>	<i>Ср. откл,</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ТТГ	3328	1,85	0	15,347	1,6825	0,028	< 0,05

Корреляционный анализ не показал связи между уровнем ТТГ и категориями TIRADS ($r = 0,001$, $p = 0,9$)

Таблица 4.5 – Средний уровень ТТГ по категориям TIRADS

<i>Категория</i> <i>TIRADS</i>	<i>TIRADS 1</i>	<i>TIRADS 2</i>	<i>TIRADS 3</i>	<i>TIRADS 4</i>	<i>TIRADS 5</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/мл	1,79	2,12	2,08	1,39	2,5	0,001	0.9

Для оценки взаимосвязи уровня ТТГ и результатами цитологического исследования проведен анализ протоколов ТАПБ 140 узлов щитовидной железы. Все пациенты были разделены по категориям Bethesda (TBRSTC).

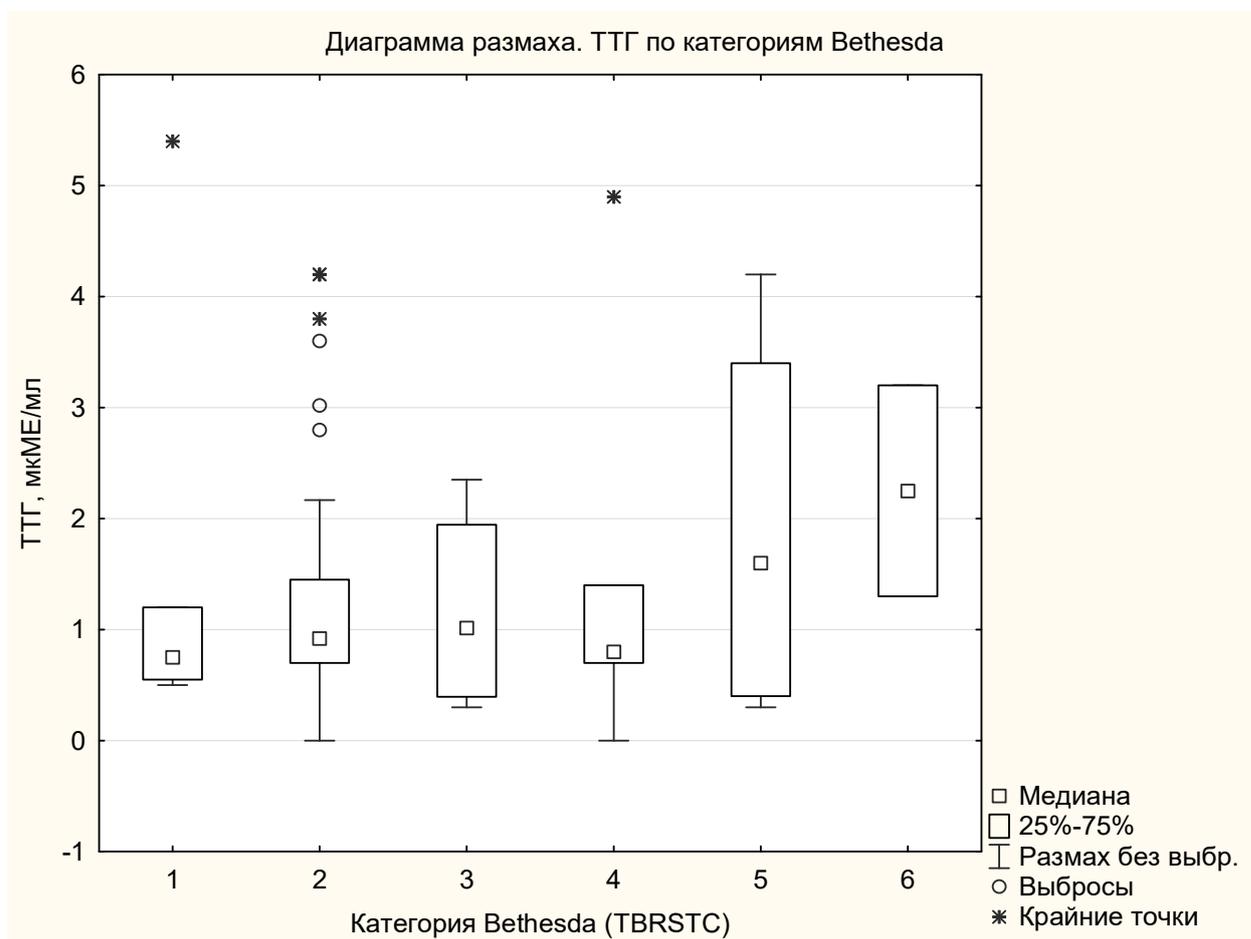


Рисунок 4.3 – Диаграмма размаха ТТГ по категориям Bethesda (TBRSTC)

При проведении статистического анализа выявлены достоверные различия между средними уровнями ТТГ в категориях Bethesda.

Таблица 4.6 – Распределение среднего уровня ТТГ по категориям Bethesda (TBRSTC)

	<i>TBRSTC</i> <i>I</i>	<i>TBRSTC</i> <i>II</i>	<i>TBRSTC</i> <i>III</i>	<i>TBRSTC</i> <i>IV</i>	<i>TBRSTC</i> <i>V</i>	<i>TBRSTC</i> <i>VI</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	1,6	1,2	1,74	1,9	2,3	2,4	0,26	< 0,05
Доля пациентов с ТТГ > 2,5 мкМЕ/мл,	14,2%	13%	14,8%	13%	38%	50%		0,02

При анализе предоперационного уровня ТТГ у пациентов ($n = 89$), перенесших тиреоидэктомию, уровень ТТГ при злокачественных образованиях был выше, чем при доброкачественных: 2,29 мкМЕ/мл против 1,23 мкМЕ/мл, соответственно ($r = 0,403$; $p < 0,05$). Также отмечается статически значимая корреляция уровня ТТГ $> 2,5$ мМЕ/л и РЩЖ ($r = 0,329$, $p < 0,05$).

4.4.2. Возраст

При оценке зависимости между возрастом пациента и категорией TIRADS выявлена слабая, статически значимая связь ($r = 0,347$; $p = 0,0000$). Эта зависимость также отражается при делении пациентов по возрастным группам ($r = 0,333$; $p = 0,0000$). Тем не менее, слабая связь между возрастом и РЩЖ определяется среди пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии ($n = 89$).

Таблица 4.7 – Корреляции возраста пациентов с диагностическими системами: TIRADS, Bethesda (TBRSTC), гистологическим исследованием

<i>Корреляции с диагностическими системами</i>	<i>Система TIRADS</i>	<i>Система Bethesda</i>	<i>Гистологический диагноз</i>
Возрастные группы: < 29 лет, 30–44 лет, 45–59 лет, > 60 лет	$r = 0,347$, $p = 0,0000$	$r = 0,224$, $p > 0,05$	$r = 0,267$, $p < 0,05$

4.4.3. Пол

Корреляционный анализ не показал связь между полом и категорией TIRADS ($r = 0,1074$; $p = 0,0000$). Однако при оценке зависимости между мужским полом и системой Bethesda отмечается слабая, статически значимая корреляция ($r = 0,217$; $p < 0,05$). Так же при анализе ассоциации между мужским полом и окончательным гистологическим диагнозом у пациентов ($n = 89$), подвергшихся тиреоидэктомии, определяется слабая, статистически значимая связь ($r = 0,211$; $p < 0,05$).

4.4.4. Влияние инсулинорезистентности на риск рака щитовидной железы

Для изучения влияния инсулинорезистентности на риск развития и прогрессирования рака щитовидной железы у пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии

(n = 89) нами были ретроспективно исследованы следующие биохимические параметры: глюкоза сыворотки крови натощак, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, а также клинические параметры: индекс массы тела, наличие в анамнезе ожирения, изолированного нарушения гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа. Все диагнозы у пациентов были установлены ранее в соответствии с диагностическими критериями. У большинства пациентов нарушения углеводного обмена выявлялись задолго до включения в исследование.

Пациенты с РЦЖ, чаще имели ожирение (42,69%), изолированную гипергликемию натощак в 11,23% случаев, метаболический синдром в 10,11% случаев. Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет выявлялись в 6,74% и 5,61% соответственно. Однако статистически значимую корреляцию с раком щитовидной железы показал диагноз метаболического синдрома ($r = 0,658$; $p < 0,05$). В группе РЦЖ уровень глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов были выше по сравнению с группами фолликулярной аденомы и доброкачественных образований.

Таблица 4.8 – Средний уровень маркеров инсулинорезистентности у пациентов с доброкачественными, злокачественными образованиями щитовидной железы ($p < 0,05$).

<i>Диагноз</i>	<i>Глюкоза, ммоль/л</i>	<i>ХС общ, ммоль/л</i>	<i>ЛПНП, ммоль/л</i>	<i>ЛПВП, ммоль/л</i>	<i>Триглицериды, ммоль/л</i>	<i>ИМТ кг/м²</i>
РЦЖ	5,62	6,00	3,836	1,56	1,31	28,97
Фолликулярная аденома	5,54	5,46	2,80	1,92	1,03	30,04
Зоб	5,6	5,01	2,83	1,62	1,23	32,62

Среди всех показателей, традиционно ассоциированных с инсулинорезистентностью, статически достоверную связь показал уровень триглицеридов (Рисунок 4.4).

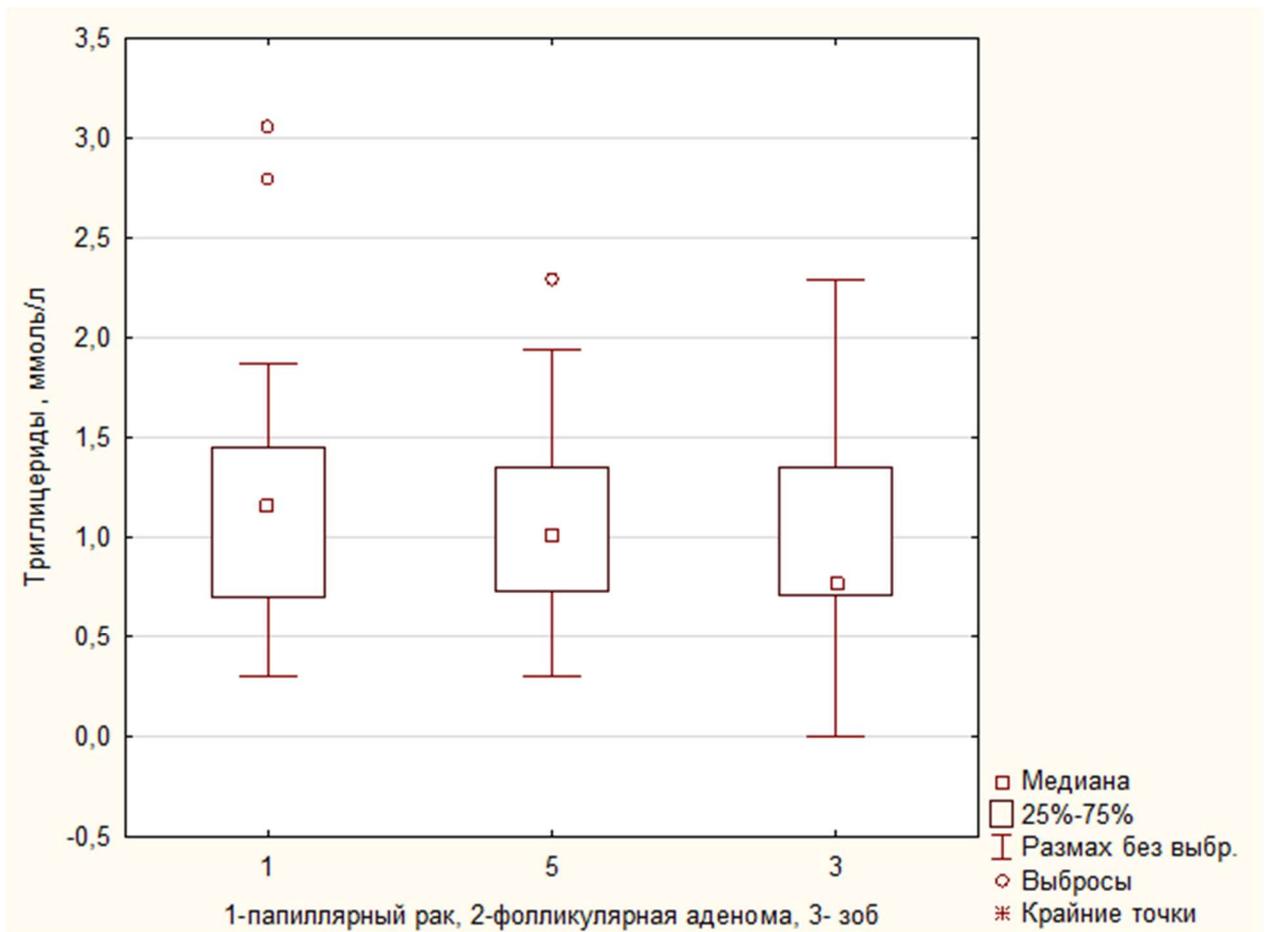


Рисунок 4.4 – Диаграмма размаха среднего уровня триглицеридов у пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями щитовидной железы

Выявлена достоверная сильная корреляционная связь между наличием нарушения толерантности к глюкозе и прорастанием опухоли за пределы капсулы щитовидной железы и метастазированием в регионарные л/у ($r=0.691$, $p<0,05$). Кроме того показано, что пациенты, имевшие опухоль T3-4 и/или N1 в 60% случаев имели ожирение, в то время как пациенты с опухолью T1N0M0 имели ожирение лишь в 34% случаев. Таким образом, инсулинорезистентность, вероятно, не инициирует развитие опухоли, а способствует прогрессированию заболевания и более агрессивному течению.

Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

При разработке способа прогнозирования на первом этапе была ретроспективно исследовано 80 узловых образований щитовидной железы, проведена оценка результатов клинических, ультразвуковых, лабораторных исследований на основании клинико-морфологического сопоставления (анализ историй болезни и протоколов гистологического исследования послеоперационного материала). На втором этапе с помощью корреляционного анализа выделены наиболее значимые факторы, высоко достоверно ассоциированные с гистологическим типом опухоли, определены вероятные качественные разновидности каждого из этих факторов.

На последнем этапе работы при помощи метода линейной регрессии построена математическая модель прогнозирования риска рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Модель стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	Std. Error			
Константа	0,193	0,324		0,594	
Триглицериды > 0,94 ммоль/л	0,103	0,064	0,129	1,615	0,021
Смешанный или интродулярный кровоток	0,163	0,078	0,168	2,088	0,004
Наличие микрокальцинатов	0,482	0,093	0,469	5,205	0,0001
Гипоэхогенность	0,218	0,087	0,223	2,499	0,001
Локализация узла в верхнем сегменте доли или в перешейке	0,051	0,059	0,067	0,855	0,037
ТТГ > 1,17 мМЕ/л	0,039	0,033	0,095	1,181	0,025

Другие факторы, такие как пол, возраст, ИМТ, нарушение углеводного обмена (СД, НТГ), уровень глюкозы сыворотки крови натощак, уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, размер узлового образования, края и форма узла в регрессионном анализе не показали независимой ассоциации с вероятностью диагностики злокачественного новообразования. На основании разработанной модели была получена формула для расчета прогноза:

$$R = A + B + C + D + E + F, \quad (5.1)$$

где R – риск рака щитовидной железы;

A – локализация узловых образования щитовидной железы (средний и нижний сегменты долей щитовидной железы – 0, верхушка доли – 1, перешеек – 2);

B – наличие микрокальцинатов (есть микрокальцинаты – 5, нет микрокальцинатов – 0);

C – эхогенность узла (гиперэхогенный узел – 0, изоэхогенный узел – 0, гипоэхогенный узел – 2);

D – узловой кровоток (периферический кровоток – 0, интронодулярный или смешанный – 2);

E – уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (ТТГ < 1,17 мМЕ/л – 0, ТТГ 1,17 > мМЕ/л – 1);

F – уровень триглицеридов (триглицериды < 0,94 ммоль/л – 0, триглицериды > 0,94 ммоль/л – 1).

Риск выявления злокачественного новообразования считается высоким при сумме баллов, равной 6 и более.

Полученная величина прогноза может быть переведена в вероятность рака щитовидной железы в соответствии с Таблицей 5.2.

Таблица 5.2 – Соотношение величины прогноза с вероятностью наличия рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы

Величина прогноза	Гистологический диагноз		
	рак	фолликулярная	
< 6 (низкий риск)	4	12	31
≥ 6 (высокий риск)	24	2	2

Согласно построенной на основании математической модели ROC-кривой, разработанная методика характеризуется хорошей разрешающей способностью (площадь под кривой 0,938): повышение чувствительности (96,43%) сопряжено с сохранением достаточно высокой специфичности (83,67%). Эффективность (однозначность вывода) и надежность (безошибочность вывода) методики также оказались равнозначно высокие – 90%.

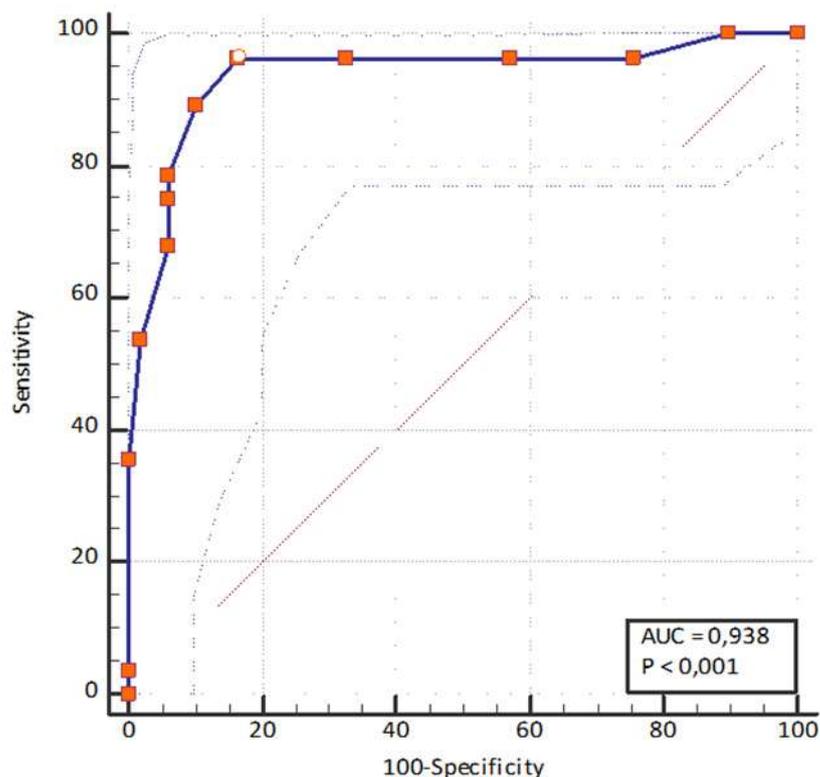


Рисунок 5.1 – ROC-кривая для прогностической модели стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом.

Практическое применение представленного метода заключается в том, что при обращении к эндокринологу/терапевту проводится обследование больного по представленной ниже схеме; признаки кодируются исходя из их качественных и количественных характеристик по заданному шифру (шифрование выполнено в ходе статистической обработки) (Таблица 5.3). Значимые факторы в кодовом выражении подставляются в разработанную на основании математической модели формулу, по итогам работы с которой получается величина прогноза.

Таблица 5.3 – Наиболее значимые факторы для прогнозирования риска

<i>Код</i>	<i>Качественная характеристика признака</i>
I. Оценка локализации узлового образования щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования (УЗИ)	
0	средний и нижний сегменты долей щитовидной железы
1	верхний сегмент доли щитовидной железы
2	перешеек щитовидной железы
II. Наличие микрокальцинатов в узловом образовании щитовидной железы по результатам УЗИ	

0	нет микрокальцинатов
1	есть микрокальцинаты
III. Оценка эхогенности узлового образования щитовидной железы по результатам УЗИ	
0	гиперэхогенный или изоэхогенный узел
1	гипоэхогенный узел
IV. Оценка узлового кровотока по результатам доплерографии:	
0	периферический кровоток
1	интронодулярный или смешанный кровоток
V. Уровень ТТГ по результатам гормонального анализа крови:	
0	уровень ТТГ < 1,17 мМЕ/л
1	уровень ТТГ ≥ 1,17 мМЕ/л
VI. Уровень триглицеридов по результатам биохимического анализа крови:	
0	Уровень триглицеридов < 0,94
1	Уровень триглицеридов ≥ 0,94

Для удобства каждодневного использования создано приложение в Google form, где последовательно предлагается выбрать признаки. В результате автоматически вычисляется значение риска наличия рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.

Клинический пример № 1

Пациентка Т., 58 лет с многоузловым нетоксическим зобом обратилась к эндокринологу. По результатам обследования выявлено гипоэхогенное образование («2») в области перешейка ЩЖ («2»), с микрокальцинатами («5»), интронодулярным кровотоком («2»), размерами 14x8x14 мм. При этом уровень ТТГ 2,4 мМЕ/л («1»), триглицериды 1,33 ммоль/л («1»).

Риск рака щитовидной железы для данной пациентки составил: $2+2+5+2+1+1 = 13$. Вероятность наличия рака щитовидной железы высокая.

Гистологически папиллярный рак щитовидной железы с прорастанием капсулы ЩЖ и окружающей подкожно-жировой клетчатки.

Клинический пример № 2

Пациент Ш., 38 лет обратился к эндокринологу. При обследовании впервые выявлено изоэхогенное образование («0») в области перешейка ЩЖ («2»), с внутренним кровотоком («2»), без микрокальцинатов («0»). При этом уровень ТТГ 1,3 мМЕ/л («1»), триглицериды 1,28 ммоль/л («1»).

Риск рака щитовидной железы для данного пациента составил: $0+2+2+0+1+1 = 6$. Вероятность наличия рака щитовидной железы высокая.

Гистологически – папиллярный рак щитовидной железы без капсулы с прорастанием в капсулу щитовидной железы и окружающую подкожно-жировую клетчатку, множественный метастазы в региональные лимфоузлы.

Клинический пример № 3

Пациентка Ю., 65 лет с многоузловым нетоксическим зобом обратилась к эндокринологу по поводу дискофморта в области шеи. При обследовании выявлено изоэхогенное («0») узловое образование верхнего сегмента («1») левой доли ЩЖ со смешанным кровотоком («2»), без микрокальцинатов («0»), размерами 13×12×11. При этом уровень ТТГ 3,02 мМЕ/л («1»), триглицериды 2,29 ммоль/л («1»).

Риск рака щитовидной железы для данной пациентки составил: $0+1+2+0+1+1 = 5$. Вероятность наличия рака щитовидной железы низкая.

Гистологически – фолликулярная аденома.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом проведено исследование, включающее проспективный и ретроспективный этапы. В проспективной части исследования были изучены протоколы ультразвукового исследования, результаты лабораторных, цитологических и гистологических исследований, клинические данные 6142 пациентов, которые обращались за медицинской помощью в ФГБУ Поликлиника №2 УДП РФ.

В ходе исследования проведен анализ структуры патологии щитовидной железы среди пациентов одного медицинского центра, изучена динамика переходов из категории в категорию TIRADS, проведена оценка диагностической эффективности системы TIRADS, ее соответствие системе TBSRTC и окончательному диагнозу по результатам гистологического исследования послеоперационного материала, оценено удобство использования систем TIRADS как специалистами ультразвуковой диагностики, участковым эндокринологом, так и врачами других специальностей (хирурги, терапевты). Для оптимизации сбора информации и обработки данных был разработан ряд цифровых отчетов, позволивший минимизировать ошибки на этапе сбора данных.

В ретроспективной части исследования был проведен детальный анализ амбулаторных карт 89 пациентов, перенесших тиреоидэктомию в период с 2010 г. по 2018 г. Были изучены протоколы ультразвуковых исследований, клинические данные (жалобы, данные осмотра, семейный анамнез, антропометрические данные, сопутствующие диагнозы), данные биохимического и цитологического исследования, результаты гистологического исследования послеоперационного материала. Кроме изучения соответствия результатов систем TIRADS и Bethesda окончательному диагнозу, на этом этапе были изучены дополнительные факторы риска РЩЖ. На основании полученных данных была создана прогностическая модель стратификации риска рака щитовидной железы, позволяющая определить риск наличия рака щитовидной железы у каждого конкретного пациента.

Анализ заболеваемости показал, что патология щитовидной железы имеется у 22,23% лиц, обратившихся за медицинской помощью в 2016–2018 гг. Среди патологии щитовидной железы преобладают диффузно-узловые изменения структуры без нарушения функции щитовидной железы (диффузный эутиреоидный зоб 40,5%, одноузловой эутиреоидный зоб 11,4%, многоузловой эутиреоидный зоб 29,7%). ХАИТ выявляется в 10% случаев, первичный гипотиреоз без наличия антитиреоидных антител в 6,8%. Токсический зоб выявляется лишь у 1% пациентов и в 0,7% случаев причиной тиреотоксикоза является Болезнь Грейвса, в 0,3% случаев токсические аденомы в составе узлового зоба. Рак щитовидной железы выявлен у 0,4 % пациентов.

Заболеваемость раком щитовидной железы в среднем составляет 28 человек на 100 000 обратившихся лиц и 10 человек на 100 000 прикрепленного населения. Более высокая заболеваемость раком щитовидной железы среди пациентов ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ по сравнению со средними общероссийскими показателями объясняется низкой сменяемостью контингента, что позволяет на протяжении длительного времени отслеживать изменения в структуре щитовидной железы, ежегодными диспансерными осмотрами, внедрением новых методов диагностики узловых образований ЩЖ, высоким качеством оказания медицинской помощи.

Патология щитовидной железы чаще встречается в возрастной категории старше 60 лет, женский пол (77,03%) преобладает над мужским полом (22,96%), что отражает общероссийские и мировые данные.

Принятие в 2016 г. системы TIRADS как основного алгоритма ультразвуковой диагностики патологии щитовидной железы позволило оптимизировать наблюдение и лечение пациентов. Переход на новый алгоритм исследования врачами лучевой диагностики и других специальностей произошел быстро и эффективно, так как в медицинском учреждении длительно используется аналогичная система диагностики рака молочной железы – система BIRADS.

В проспективном исследовании, показана диагностическая эффективность внедрения системы TIRADS на опыте одного центра, соответствие ее системе Bethesda (TBSRTC) и результатам гистологического исследования. В исследование

было включено 6142 пациента. Повторные ультразвуковые исследования проведены 2221 пациентам. При анализе распределения по категориям TIRADS наибольшему количеству пациентов выставлялась категория TIRADS 2 (74,02%). Не имели структурных изменений 20,12% обследуемых. Категория TIRADS 3 включала 5,12% пациентов. Остальные категории включали менее 1% обследованных пациентов.

Созданная система электронных отчетов позволила проследить динамику перехода из категории в категорию при проведении повторных исследований.

При проведении повторного УЗИ у 142 пациентов (6,39%) выявлена положительная динамика, и они были переведены в категории с более низким риском РЩЖ, преимущественно во 2-ю и в 3-ю.

У 1982 пациентов (89,23%) при повторном УЗИ ЩЖ не выявлено изменений со стороны структуры ЩЖ, присвоена та же категория TIRADS, что и при включении в исследование.

У 98 пациентов (5,13%) выявлена отрицательная динамика, при повторном ультразвуковом исследовании присвоена более высокая категория TIRADS. Этим пациентам проводилось ТАПБ при наличии узловых образований размерами более 10 мм. Пациенты с отрицательной динамикой по УЗИ, но с наличием узлов, размерами менее 1 см не подвергались оперативному вмешательству и находятся в группе наблюдения.

В ходе исследования 102 пациентам проведена ТАПБ, пунктированы 140 узловых образований щитовидной железы. По результатам цитологического исследования в 6% случаев имело место заключение «неинформативный материал», в 76% случаев «доброкачественное образование, в 3% случаев «атипия неясного генеза», в 5% случаев «фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию», в 9% «подозрение на злокачественное новообразование», в 1% «злокачественное новообразование».

Данные нашего исследования отличаются большим количеством заключений «доброкачественное образование» и значительно меньшим количеством заключений «неинформативный материал» по сравнению с результатами других исследований (TBSRTC1 до 16–18%). Риск злокачественности в данной группе

может достигать 9–32% по результатам гистологического исследования послеоперационного материала. Данная разница, по нашему мнению, может быть связана с особенностями организации деятельности в ФГБУ Поликлиника №2 УДП РФ и с возможностью проведения ТАПБ со срочным цитологическим исследованием, что позволяет пунктировать узловое образование необходимое количество раз до получения адекватного цитологического материала.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия со срочным цитологическим исследованием позволяет поставить цитологический диагноз в рамках одной процедуры, что обеспечивает своевременность диагностики онкологических заболеваний, снижает количество ненужных оперативных вмешательств, способствует психо-эмоциональному комфорту пациента, избавляя его от многодневного тревожного ожидания результатов исследования.

Категории TBSRTC 3-4 являются заведомо сложными и противоречивыми в плане определения дальнейшей тактики лечения. Доля злокачественных новообразований в этих категориях по данным различных исследований составляет до 27% для TBSRTC 3 и до 35% для TBSRTC 4. Повторная ТАПБ проведена для всех пациентов с категорией TBSRTC 3. Цитологически при повторном исследовании через 6 месяцев у одного пациента выявлено подозрение на злокачественное образование щитовидной железы (пациент от оперативного лечения отказался и находится под наблюдением эндокринолога), у одной пациентки выявлено подозрение на фолликулярную опухоль, проведено оперативное лечение, гистологически – фолликулярная аденома; у двух пациенток подтвержден доброкачественный генез образования. В группе пациентов с категорией TBSRTC 4 диагноз гистологически подтвержден в 55,6% случаев: среди них 80% окончательный диагноз соответствует фолликулярной аденоме, в 20% фолликулярному варианту папиллярного рака. В настоящее время пристальное внимание исследователей приковано к категориям TBSRTC 3-4. Ранее гемитиреоидэктомия являлась диагностическим стандартом для TBSRTC 4, однако в настоящее время предлагаются дополнительные методы, позволяющие более точно определить риск злокачественности и принять более взвешенное решение относительно оперативного лечения. Последние

клинические рекомендации Американской тиреологической ассоциации (ATA) 2016 г. рекомендуют исследовать панель из семи мутаций генов (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR γ) в качестве дополнительного метода для стратификации риска малигнизации узлового образования. Исследования последних лет завершились разработкой новых диагностических панелей, таких как AFIPMA и ThyroSeq v3. Панель AFIPMA включает исследование экспрессии мРНК 167 генов, а ThyroSeq v3 – ДНК и РНК 112 генов на различные мутации. Данные панели показали высокую чувствительность и специфичность для диагностики рака у больных с узловыми образованиями ЩЖ, которые имели «неопределенный» цитологический диагноз. На сегодняшний день наиболее изученными мутациями при папиллярном раке щитовидной железы являются точечные мутации генов BRAF и RAS, а также перестановки генов RET/PTC. Кроме того, имеются различные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы, основанный на комбинации различных предикторов. Эти модели могут помочь улучшить предоперационную диагностику РЩЖ.

Группа TBSRTC 5 составила 9%, что выше, а TBSRTC 6 – 1%, что ниже по сравнению с другими исследованиями.

На этапе проспективного исследования было проведено 13 тиреоидэктомий. Из них 10 пациентов с подозрением на РЩЖ, 3 пациентки с подозрением на фолликулярную неоплазию. Послеоперационное гистологическое исследование ткани узлов щитовидной железы подтвердило цитологический диагноз в 92,30% случаев. У 1 пациентки с категорией TBRSTC IV при гистологическом исследовании был выявлен фолликулярный вариант папиллярного рака.

При сопоставлении системы TIRADS с результатами гистологического исследования выявлена значимая корреляционная связь между системой TIRADS и гистологическим типом узловых образований ($r = 0,517$; $p = 0,000002$), что подтверждает информативность системы TIRADS в диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы у пациентов с узловым зобом.

В целом, при анализе клинической эффективности TIRADS необходимо отметить, что работа с классификацией TIRADS позволила объективизировать УЗИ

ЩЖ: стандартизировать интерпретацию данных исследования, оценить злокачественный потенциал узла по его эхографическим признакам, определить показания к биопсии, оценить состояние регионарных лимфоузлов; обеспечить преемственность между врачами лучевой диагностики, эндокринологами, хирургами путем упрощения языка общения между врачами различных специальностей, гарантируя своевременность лечебно-диагностических мероприятий; улучшить показатели выявляемости очаговой патологии щитовидной железы путем увеличения ультразвуковых, эластографических исследований, уменьшения необоснованных повторных УЗИ и ТАПБ щитовидной железы; выработать единую тактику обследования, ведения и лечения пациентов с различной патологией щитовидной железы, определить объем хирургического вмешательства при верифицированных опухолях.

Недостатком TIRADS является то, что при присвоении категории не предусмотрена оценка локализации и размеров узла, учитывается только эхографическая картина узловых образований. Следует учитывать, что, не смотря на объективизацию результатов данных УЗИ, метод остается операторзависимым, и на присвоение категории, а также на оценку динамики и перевода пациента в другую категорию влияет степень квалификации врача, проводящего исследование. Кроме того, существуют ложноположительные и ложноотрицательные результаты УЗИ, приводящие к ошибочному заключению.

В ходе ретроспективного проанализировали данные результатов гистологического исследования 89 пациентов. Группы злокачественных и доброкачественных образований щитовидной железы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В отдельную группу выделены пациенты с диагнозом фолликулярная аденома. Несмотря на доброкачественность образования, имеются ультразвуковые и биохимические особенности, исследуемые параметры имеют промежуточный характер между раком и зобом.

Доброкачественные образования в 58,82% случаев имели категорию TIRADS 2, в 29,41% категорию TIRADS 3 и лишь в 11,76% категорию TIRADS 4. В категории TIRADS 5 доброкачественные образования коллоидного происхождения выявлены не были.

Диагноз «фолликулярная аденома» по результатам гистологического исследования присвоен узловым образованиям в категории TIRADS 2 в 18,75% случаев, категории TIRADS 3 в 50% случаев и в категории TIRADS 4 в 31,25% случаев. В категории TIRADS 5 доброкачественные фолликулярные образования выявлены не были.

Рак щитовидной железы (папиллярный рак – 94,59%, фолликулярный рак – 5,41%) выявлялся в категории TIRADS 2 и выше, однако категорию TIRADS 2 имели лишь 10,81% злокачественных новообразований щитовидной железы, категорию TIRADS 3 – 13,51%, категорию TIRADS 4 – наибольшее количество раков щитовидной железы – 67,57%, категорию TIRADS 5 8,11%.

При изучении факторов риска последовательно определяли корреляционную связь между изучаемым параметром и системами TIRADS, TBSRTC, гистологическим диагнозом. Обращает на себя внимание тот факт, что многие предикторы рака щитовидной железы имеют неоднородную связь с диагностическими системами.

Так, уровень ТТГ, наиболее изученный независимый фактор риска РЩЖ, в нашей работе не имел корреляционной зависимости с системой TIRADS ($r = 0,001$; $p = 0,9$). Однако было выявлено достоверное увеличение среднего уровня ТТГ и доли пациентов с ТТГ более 2,5 мМЕ/л в категории TBSRTC V по сравнению с категорией TBSRTC II ($p = 0,02$). При анализе предоперационного уровня ТТГ пациенты с РЩЖ имели более высокий средний уровень ТТГ ($2,0205 \pm 1,04412$ и $1,6865 \pm 1,19351$; $p = 0,046$). Кроме того, отмечается слабая, но статически значимая корреляция уровня ТТГ $>2,5$ мМЕ/л и РЩЖ ($r = 0,239$; $p < 0,05$). Таким образом, подтверждена роль уровня ТТГ как независимого фактора риска РЩЖ. Результаты нашей работы совпадают с результатами других исследований.

Также были изучены клинические немодифицируемые факторы риска РЩЖ, такие как пол и возраст. Данные различных исследований указывают на сильную корреляционную связь мужского пола с риском наличия РЩЖ, однако статистический анализ показал слабую корреляционную связь, хоть и статически значимую с TBSRTC ($r = 0,217$; $p < 0,05$) и гистологическим диагнозом ($r = 0,211$; $p < 0,05$).

Корреляционная связь между системой TIRADS и мужским полом отсутствует ($r = 0,107$; $p = 0,0000$).

По оценке исследователей чаще всего РЦЖ выявляется в возрастных группах менее 30 лет и старше 60 лет. Несмотря на то, что основная часть патологии ЩЖ выявляется у лиц старше 60 лет, наибольшее количество РЦЖ по данным нашего исследования выявляется у лиц 45–60 лет. Это справедливо как для мужчин, так и для женщин. При анализе корреляционных связей с диагностическими системами возраст показал статистически значимую ассоциацию с системой TIRADS ($r = 0,347$; $p = 0,0000$) и окончательным диагнозом. Но не продемонстрировал взаимосвязь между возрастом пациента и категорией TBRSTC ($r = 0,08$; $p < 0,05$).

Проведено отдельное исследование по изучению влияния инсулинорезистентности на риск развития рака щитовидной железы. Были проанализированы такие параметры инсулинорезистентности как уровень глюкозы в крови, уровень общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, гликированного гемоглобина. Также оценивались клинические параметры: ИМТ, наличие в анамнезе сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, изолированное нарушение гликемии натощак, метаболического синдрома, ожирения. По результатам анализа корреляции системы TBRSTC ни с одним из этих параметров выявлено не было. По результатам анализа пациентов, подвергшихся оперативному лечению были получены следующие данные: пациенты с РЦЖ имели более высокий триглицеридов ($1,3076 \pm 0,68883$ ммоль/л и $1,0037 \pm 0,52102$ ммоль/л; $p = 0,031$), глюкозы ($5,5373 \pm 0,86527$ ммоль/л и $5,4962 \pm 0,44485$; $p = 0,003$), ЛПНП ($3,5473 \pm 0,88638$ и $2,9807 \pm 0,99450$) по сравнению с больными с доброкачественными образованиями. Пациенты, которые перенесли тиреоидэктомию по поводу злокачественных образований щитовидной железы чаще имели ожирение (42,69%), изолированную гипергликемию натощак в 11,23% случаев, метаболический синдром в 10,11% случаев, по сравнению с пациентами с доброкачественными образованиями. Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет выявлялись в 6,74% и 5,61% случаев соответственно. Однако статистически значимую корреляцию с раком

щитовидной железы показал диагноз метаболического синдрома ($r = 0,658$; $p < 0,05$). В группе рака щитовидной железы уровень глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов были выше по сравнению с группами фолликулярной аденомы и доброкачественных образований.

Выявлена достоверная сильная корреляционная связь между наличием нарушения толерантности к глюкозе и прорастанием опухоли за пределы капсулы щитовидной железы и метастазированием в регионарные л/у ($r=0.691$, $p<0,05$). Кроме того показано, что пациенты, имевшие опухоль T3-4 и/или N1 в 60% случаев имели ожирение, в то время как пациенты с опухолью T1N0M0 имели ожирение лишь в 34% случаев. Таким образом, инсулинорезистентность, вероятно, не инициирует развитие опухоли, а способствует прогрессированию заболевания и более агрессивному течению.

При изучении ультразвуковых характеристик узловых образований, таких как локализация, эхогенность, структура, размеры, контуры и форма узлов, наличие микрокальцинатов, узловой кровотока выявлено, что злокачественные образования чаще локализовались в области верхушки или перешейка щитовидной железы (40,5% против 19,3% соотв.; $p = 0,037$), чаще отмечалась гипоэхогенность (62,2% против 26,9%; $p = 0,001$), нечеткость контуров (25,0% против 6,0%; $p = 0,012$), микрокальцинаты (66,7% против 9,6%; $p = 0,0001$), смешанный кровоток (73,0% и 42,3%; $p = 0,004$), что, в целом, соответствует данным мировой литературы.

На основании всех полученных данных создана математическая модель стратификации риска наличия рака, основанная на биохимических и ультразвуковых параметрах. При помощи метода линейной регрессии построена математическая модель прогнозирования риска наличия рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями. Модель включает 6 параметров, имеющих различный «вес»: локализация узла в перешейке – 2 балла, в верхушке доли ЩЖ – 1 балл, гипоэхогенность – 2 балла, наличие микрокальцинатов – 5 баллов, смешанный или внутренний кровоток – 2 балла, уровень ТТГ более 1,17 мкМЕ/мл – 1 балл, уровень триглицеридов более 0,94 ммоль/л – 1 балл. Сумма баллов, равная 6 и выше, свидетельствует о высоком риске наличия рака щитовидной железы у данного

пациента. Данная модель показала высокую чувствительность (96,43%), высокую специфичность (83,67%). Эффективность и надежность способа также оказались равнозначно высокие – 90%. Модель проста и доступна в использовании, не требует введения дополнительных мощностей и расширения лабораторной базы, может быть использована врачами любых специальностей. Отличием от прогностических моделей, предложенными другими исследователями, является то, что она разработана на популяции в условиях умеренного йодного дефицита и может быть применима на территории РФ, модель включает параметры инсулинорезистентности, что ранее никем не было использовано. Несомненно, требуется подтверждение эффективности модели в условиях проспективного исследования на большей выборке.

Анализ результатов внедрения системы TIRADS в работу лечебного учреждения показал, что использование системы TIRADS в условиях реальной клинической практики позволяет минимизировать затраты на диагностику рака щитовидной железы на 35–42%, без потери диагностической ценности и количество выявленных раков щитовидной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. На основании результатов проведенного проспективного одноцентрового исследования система TIRADS зарекомендовала себя как эффективный метод диагностики и наблюдения узловых образований щитовидной железы в условиях реальной клинической практики.
2. В ходе анализа результатов УЗИ щитовидной железы $n=8363$, результатов цитологического $n=140$ и гистологического исследования узлов щитовидной железы $n=89$, получены данные о соответствии системы TIRADS, TBSRTC с результатами окончательного клинического заключения.
3. В ходе проведения регрессионного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска рака щитовидной железы, такие как: гипоэхогенность, наличие микрокальцинатов, локализация узла в верхушке доли или перешейке, наличие смешанного или интронодулярного кровотока, уровень ТТГ $>1,17$ мМЕ/л, уровень триглицеридов $> 0,94$ ммоль/л.
4. Получены данные о преимущественной роли инсулинорезистентности в прогрессии и более агрессивном течении РЩЖ. Данные о роли инсулинорезистентности в инициации РЩЖ получены не были.
5. На основании комплекса полученных данных создана математическая модель стратификации риска РЩЖ, позволяющая с чувствительностью 96,43% и специфичностью 83,67% сделать прогноз наличия РЩЖ у пациента с синдромом узлового зоба.

Практические рекомендации

1. Для первичной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с узловой патологией щитовидной железы рекомендуется внедрение в клиническую практику системы TIRADS и цитологического исследования пунктата ЩЖ с использованием системы Bethesda (TBSRTC).

2. Для раннего выявления РЦЖ и снижения количества необоснованных оперативных вмешательств рекомендуется использование предложенной прогностической модели стратификации риска РЦЖ у всех пациентов с синдромом узлового зоба, что поможет врачу в выборе терапевтической стратегии: наблюдение или оперативное вмешательство.

3. Более активное наблюдение в послеоперационном периоде требуется пациентам с выявленным раком ЩЖ при наличии признаков инсулинорезистентности как возможного предиктора метастазирования и более агрессивного течения заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИР – инсулиновый рецептор

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

КТ – компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПК-А – протеинкиназа А

РЙТ – радиойодтерапия

РЩЖ – рак щитовидной железы

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

УДП – Управление делами Президента

УЗИ – ультразвуковая диагностика

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЩЖ – щитовидная железа

ИМТ – индекс массы тела

ОР – относительный риск

ROS – активные формы кислорода

RTK – рецепторы тирозинкиназы

TBRSTC – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology, усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии

Tg – тиреоглобулин

TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System, система интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McLeod, D. S. A. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / D. S. A. McLeod [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – № 8 (97). – P. 2682–2692.
2. McLeod, D. S. A. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / D. S. A. McLeod [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – № 8 (97). – P. 2682–2692.
3. Golbert, L. [et al.]. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study / L. Golbert [et al.] // *PLOS ONE*. – 2017. – № 11 (12). – P. e0188123.
4. Ha, J. Calcification Patterns in Papillary Thyroid Carcinoma are Associated with Changes in Thyroid Hormones and Coronary Artery Calcification / J. Ha [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – № 8 (7). – P. 183.
5. Pergola, G. De Obesity as a major risk factor for cancer / G. De Pergola, F. Silvestris // *Journal of Obesity*. – 2013. – № 2013.
6. McLeod, D. S. A. [et al.]. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis / D. S. A. McLeod [et al.] // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. – 2014. – № 1 (24). – P. 35–42.
7. Zafón, C. Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution / C. Zafón, G., Obiols J. Mesa // *Endocrinología y Nutrición*. – 2015. – № 1 (62). – P. 24–28.
8. Boi, F. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies / F. Boi, F. Pani, S. Mariotti // *European thyroid journal*. – 2017. – № 4 (6). – P. 178–186.
9. Mehran, L. [et al.]. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study / L. Mehran et al. // *Thyroid*. – 2017. – № 7 (27). – P. 886–893.
10. Cho, Y. A. [et al.]. Biomarkers of thyroid function and autoimmunity for predicting high-risk groups of thyroid cancer: a nested case-control study / Y. A. Cho [et

al.] // BMC cancer. – 2014. – № 14. – P. 873.

11. Fröhlich, E. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases / E. Fröhlich, R. Wahl // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – № 8. – P. 521.

12. Albi, E. Radiation and Thyroid Cancer / E. Albi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – № 5 (18). – P. 911.

13. Allelein, S. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer / S. Allelein [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2018. – № 1 (50). – P. 23–28.

14. Almquist, M. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) / M. Almquist [et al.] // *Cancer causes & control: CCC*. – 2011. – № 5 (22). – P. 743–751.

15. Belfiore, A. Insulin receptor and cancer / A. Belfiore, R. Malaguarnera // *Endocrine-Related Cancer*. – 2011. – Vol. 18. – № 4.

16. Berger, N. A. Obesity and cancer pathogenesis / N. A. Berger // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2014. – № 1 (1311). – P. 57–76.

17. Blanc, E. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome / E. Blanc [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2015. – № 5 (13). – P. 221–226.

18. Bongiovanni, M. [et al.]. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis / M. Bongiovanni [et al.] // *Acta Cytologica*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 333–339.

19. Bresciani, L. Radiation-induced papillary thyroid cancer: Is it a distinct clinical entity? / L. Bresciani, E. Orlandi, C. Piazza // *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 27. № 2. – P. 117–122.

20. Brito, J. P. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? / J. P. Brito, L. Davies // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2014. – Vol. 21, № 5.

21. Cheng, S. P. Expression and Biologic Significance of Adiponectin Receptors in Papillary Thyroid Carcinoma / S. P. Cheng [et al.] // *Cell Biochemistry and Biophysics*.

– 2013. – № 2 (65). – P. 203–210.

22. Cheng, S.-P. Chi Differential roles of leptin in regulating cell migration in thyroid cancer cells // S.-P. Cheng, P.-H. Yin, Y.-C. Chang [et al.]. – DOI 10.3892/or_00000817 // *Oncology Reports*. – 2010. – № 6 (23). – P. 1721–1727.

23. Cibas, E. S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Thyroid*. – 2017. – № 11 (27). – P. 1341–1346.

24. D'Agostino, M. Different expression of TSH receptor and NIS genes in thyroid cancer: Role of epigenetics / M. D'Agostino [et al.] // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2013. – № 2 (52). – P. 121–131.

25. Dawish, M. A. Thyroid Nodule Management: Thyroid-Stimulating Hormone, Ultrasound, and Cytological Classification System for Predicting Malignancy / M. A. Dawish [et al.] // *Cancer informatics*. – 2018. – № 17. – P. 1176935118765132.

26. Dietrich, C. F. Ultrasound of the Thyroid / C. F. Dietrich, J. Bojunga // *Laryngorhinootologie*. – 2016. – № 2 (95). – P. 87–104.

27. Fiore, E. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease / E. Fiore, P. Vitti // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – № 4 (97). – P. 1134–1145.

28. Gallagher, E. J. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer / E. J. Gallagher, D. LeRoith // *Diabetes Care*. – 2013. – № 36 (suppl. 2).

29. Golbert, L. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study / L. Golbert [et al.] // *PloS one*. – 2017. – № 11 (12). – P. e0188123.

30. Grogan, R. H. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature / R. H. Grogan, E. J. Mitmaker, O. H. Clark // *Cancers*. – 2010. – № 2 (2). – P. 885–912.

31. Haymart, M. R. [et al.]. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage / M. R. Haymart [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2008. – № 3 (93). – P. 809–814.

32. Hedayati, M. Leptin: A correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? / M.

Hedayati [et al.] // Journal of Thyroid Research. – 2011. – № 2011.

33. Hoermann, R. [et al.]. Dual control of pituitary thyroid stimulating hormone secretion by thyroxine and triiodothyronine in athyreotic patients / R. Hoermann [et al.] // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. – 2017. – № 6 (8). – P. 83–95.

34. Horvath, E. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management / E. Horvath [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – № 5 (94). – P. 1748–1751.

35. Iyengar, N. M. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation / N. M. Iyengar [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – № 35 (34). – P. 4270.

36. Jemal, A. Cancer Statistics / A. Jemal [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2010. – № 5 (60). – P. 277–300.

37. Jiao, J. Relationship between serum thyroxin-stimulating hormone and papillary thyroid micrcarcinoma in nodular thyroid disease / J. Jiao, Y Zhou // Zhonghua yi xue za zhi. – 2015. – № 12 (95). – P. 908–911.

38. Khatami, M. Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases / M. Khatami // Cell biochemistry and biophysics. – 2009. – № 2 (55). – P. 55–79.

39. Kim, H. I. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance / H. I. Kim [et al.]. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017.

40. Kim, S. H. Correlation between obesity and clinicopathological factors in patients with papillary thyroid cancer / S. H. Kim [et al.]. // Surgery Today. – 2015. – № 6 (45).

41. Kim, W. G. Mechanisms Linking Obesity and Thyroid Cancer Development and Progression in Mouse Models / W. G. Kim, S.-Y. Cheng. – DOI 10.1007/s12672-017-0320-7 // Hormones and Cancer. – 2018. – Vol. 9. № 2. – P. 108–116.

42. Kimura, T. Regulation of thyroid cell proliferation by tsh and other factors: A critical evaluation of in vitro models / T. Kimura [et al.] // Endocrine Reviews. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 631–656.

43. Kimura, T. Regulation of thyroid cell proliferation by tsh and other factors: A critical evaluation of in vitro models / T. Kimura [et al.]. – Текст : электронный // Endocrine Reviews. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588145/> (дата обращения: 24.01.2021).

44. Kitahara, C. M. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: A pooled analysis of five prospective studies / C. M. Kitahara [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2011. – № 3 (20). – P. 464–472.

45. Kitahara, C. M. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: Pooled analysis of 22 prospective studies / C. M. Kitahara [et al.] // Thyroid. – 2016. – № 2 (26). – P. 306–318.

46. Ко, S. Y. Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians / S. Y. Ko [et al.] // Ultrasonography (Seoul, Korea). – 2014. – № 1 (33). – P. 49–57.

47. Kwak, J. Y. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk / J. Y. Kwak [et al.] // Radiology. – 2011. – № 3 (260). – P. 892–899.

48. Lee, I.-S. The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer / I.-S. Lee [et al.] // International journal of endocrinology. – 2017. – № 2017. – P. 5940367.

49. Wartofsky, L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? / Leonard Wartofsky. – DOI 10.14310/horm.2002.1260 // Hormones (Athens). – Apr-Jun 2010. – № 9 (2). – P. 103–108.

50. Lubin, J. H. [et al.]. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: A pooled analysis of nine cohorts / J. H. Lubin [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2017. – № 7 (102). – P. 2575–2583.

51. Curado, M. P. [...] / M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin [et al.] // Cancer Incidence in Five Continents. – Vol. IX.

52. Malaguarnera, R. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid / R. Malaguarnera [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. –

2011. – № 3 (96). – P. 766–774.

53. Malaguarnera, R. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid / R. Malaguarnera [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – № 3 (96). – P. 766–774.

54. Malaguarnera, R. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? / R. Malaguarnera [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2017. – № 8. – P. 314.

55. Malaguarnera, R. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? / R. Malaguarnera [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2017. – № 8. – P. 314.

56. Maurel, J. Phosphorylated-insulin growth factor I receptor (p-IGF1R) and metalloproteinase-3 (MMP3) expression in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). A GEIS 19 study / J. Maurel [et al.]. // *Clinical Sarcoma Research*. – 2016. – № 1 (6).

57. McLeod, D. S. A. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis / D. S. A. McLeod [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – № 8 (97). – P. 2682–2692.

58. McLeod, D. S. A. [et al.]. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis / D. S. A. McLeod [et al.] // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. – 2014. – № 1 (24). – P. 35–42.

59. Meinhold, C. L. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US radiologic technologists study / C. L. Meinhold [et al.]. // *American Journal of Epidemiology*. – 2010. – № 2 (171). – P. 242–252.

60. Mitsiades, N. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: In vivo and in vitro studies / N. Mitsiades [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – № 12 (96).

61. Morris, L. G. T. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care / L. G. T. Morris // *Thyroid : official journal of the American Thyroid*

Association. – 2013. – № 7 (23). – P. 885–891.

62. Morris, L. G. T. The increasing incidence of thyroid cancer: The influence of access to care / L. G. T. Morris [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – № 7 (23). – P. 885–891.

63. Nixon, I. J. [et al.]. Nomogram for selecting thyroid nodules for ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy based on a quantification of risk of malignancy / I. J. Nixon [et al.]. // *Head and Neck*. – 2013. – № 7 (35). – P. 1022–1025.

64. Noh, Y. Association between glucose-lowering treatment and cancer metastasis among patients with preexisting type 2 diabetes and incident malignancy / Y. Noh, S.-M. Jeon, S. Shin // *International Journal of Cancer*. – 2018.

65. Park, J. T. Insulin resistance and lower plasma adiponectin increase malignancy risk in nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients / J. T. Park [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2011. – № 1 (60). – P. 121–126.

66. Paulus, Y. M. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer / Y. M. Paulus [et al.] // *Thyroid Research*. – 2014. – № 7. – P. 7.

67. Paz-Filho, G. Associations between adipokines and obesity-related cancer / G. Paz-Filho [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2011. – № 5 (16). – P. 1634–1650.

68. Pazaitou-Panayiotou, K. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms / K. Pazaitou-Panayiotou, S. A. Polyzos, C. S. Mantzoros // *Obesity Reviews*. – 2013. – № 12 (14). – P. 1006–1022.

69. Pazaitou-Panayiotou, K. Obesity and thyroid cancer: Epidemiologic associations and underlying mechanisms / K. Pazaitou-Panayiotou, S. A. Polyzos, C. S. Mantzoros // *Obesity Reviews*. – 2013. – Vol. 14, № 12. – P. 1006–1022.

70. Pellegriti, G. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. / G. Pellegriti [et al.]. // *Journal of cancer epidemiology*. – 2013. – № 2013. – P. 965212.

71. Pergialiotis, V. The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: A systematic review and meta-analysis / V. Pergialiotis [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, № 3. – R159–R166.

72. Remonti, L. R. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / L. R. Remonti [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – № 5 (25). – P. 538–550.

73. Robey, R. B. Metabolic reprogramming and dysregulated metabolism: cause, consequence and/or enabler of environmental carcinogenesis? / R. B. Robey [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2015. – № 36 (suppl. 1). – S203–231.

74. Roman, B. R. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective / B. R. Roman, L. G. Morris, L. Davies // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2017. – № 5 (24). – P. 332–336.

75. Russ, G. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography / G. Russ [et al.] // *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. – 2013. – № 5 (168). – P. 649–655.

76. Russ, G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections / G. Russ // *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. – 2016. – № 1 (35). – P. 25–38.

77. Russ, G. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS / G. Russ [et al.] // *European thyroid journal*. – 2017. – № 5 (6). – P. 225–237.

78. Russ, G. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS / G. Russ [et al.] // *European thyroid journal*. – 2017. – № 5 (6). – P. 225–237.

79. Sarwar, N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – № 9733 (375). – P. 2215–2222.

80. Schonfeld, S. J. Medical Exposure to Radiation and Thyroid Cancer / S. J. Schonfeld, C. Lee, A. Berrington de González // *Clinical Oncology*. – 2011. – № 4 (23). – P. 244–250.

81. Sciacca L. [et al.]. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients / L. Sciacca [et al.] // *Nutrition, Metabolism*

and Cardiovascular Diseases. – 2013. – № 9 (23). – P. 808–815.

82. Seib, C. D. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer / C. D. Seib, J. A. Sosa // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 23–35.

83. Shin, J. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans / J. Shin [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2015. – № 1 (31). – P. 98–105.

84. Shin, J. H. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations / J. H. Shin [et al.] // *Korean journal of radiology*. – 2016. – № 3 (17). – P. 370–395.

85. Siemińska, L. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin / L. Siemińska [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2015. – № 5 (66). – P. 394–403.

86. Son, H. The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database / H. Son [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2018. – № 2 (27).

87. Tella, S. H. Potential Role of Metabolic Intervention in the Management of Advanced Differentiated Thyroid Cancer / S. H. Tella [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2017. – № 7. – P. 160.

88. Tessler, F. N. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / F. N. Tessler [et al.] // *Journal of the American College of Radiology*. – 2017. – № 5 (14). – P. 587–595.

89. Thomas, G. Radiation and thyroid cancer-an overview / G. Thomas // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2018. – № 1 (182). – P. 53–57.

90. Thompson, P. A. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk / P. A. Thompson [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2015. – № 36 (suppl. 1). – S232–253.

91. Trummer, C. Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome / C. Trummer [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – № 10 (31). – P. 819–823.

92. Uddin, S. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / S. Uddin [et al.] // *Endocrine-Related Cancer*. – 2010. – № 1 (17). – P. 191–202.
93. Vella, V. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: Clinical implications and new perspectives / V. Vella, R. Malaguarnera // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 12.
94. Vigneri, R. The changing epidemiology of thyroid cancer / R. Vigneri, P. Malandrino, P. Vigneri // *Current Opinion in Oncology*. – 2015. – № 1 (27). – P. 1–7.
95. Wang, K. The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules / K. Wang [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – № 1 (100). – P. 184–192.
96. Wideroff, L. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in denmark / L. Wideroff [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1997. – № 18 (89). – P. 1360–1365.
97. Witczak, J. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics / J. Witczak [et al.] // *Thyroid research*. – 2016. – № 9. – P. 4.
98. Wolide, A. D. Association between thyroid hormone parameters and dyslipidemia among type 2 diabetes mellitus patients: Comparative cross-sectional study / A. D. Wolide [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. – 2017. – № 11. – S257–S262.
99. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer / M. Xing // *Nature reviews. Cancer*. – 2013. – № 3 (13). – P. 184–199.
100. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer / M. Xing // *Nature reviews. Cancer*. – 2013. – № 3 (13). – P. 184–199.
101. Xu, S.-Y. Evaluation of Thyroid Nodules by a Scoring and Categorizing Method Based on Sonographic Features / S.-Y. Xu, W.-W. Zhan, W.-H. Wang // *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. – 2015. – № 12 (34). – P. 2179–2185.
102. Yan, Y. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin

in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus / Y. Yan [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2017. – № 12 (96).

103. Yan, Y. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. – Текст : электронный / Y. Yan [et al.]. // *Medicine (United States)*. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371468/> (дата обращения: 24.01.2021).

104. Yildirim Simsir, I. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma / I. Yildirim Simsir, S. Cetinkalp, T. Kabalak // *Medical Principles and Practice*. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 1–5.

105. Yin, D. The relationship between thyroid function and metabolic changes in Chinese women with polycystic ovary syndrome / D. Yin [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2017. – № 4 (33). – P. 332–335.

106. Yin, D. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis / D. Yin [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 57. – P. 66–75.

107. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. Старинского, Г. Петровой.

108. Узловой зоб у взрослых. Клинические рекомендации. – URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/uzlovoj-zob-u-vzroslykh_14325/ (дата обращения: 28.10.2020). – Текст : электронный.

109. Факторы клинического прогноза медуллярного рака щитовидной железы. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-klinicheskogo-prognoza-medullyarnogo-raka-schitovidnoy-zhelezy/viewer> (дата обращения: 23.01.2021). – Текст : электронный.

110. Thyroid-stimulating Hormone and Insulin Resistance: Their Association with Polycystic Ovary Syndrome without Overt Hypothyroidism. – URL: https://www.researchgate.net/publication/316047553_Thyroid-stimulating_Hormone_and_Insulin_Resistance_Their_Association_with_Polycystic_Ovary_Syndrome_without_Overt_Hypothyroidism (дата обращения: 24.01.2021). – Текст : электронный.

111. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 592 с.

112. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020 : утв. Минздравом России. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/differencirovannyj_rak_shhitovidnoj_zhelezy.pdf (дата обращения: 11.02.2021). – Текст : электронный.