

**А. Т. АБДРАШИТОВА<sup>1</sup>, Т. Н. ПАНОВА<sup>1</sup>, О. Н. ДЬЯКОВА<sup>1</sup>, С. Г. ДЖУВАЛЯКОВ<sup>2</sup>, Д. Л. ТЕПЛЫЙ<sup>3</sup>**

## ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, Россия, 414000.

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областной онкологический диспансер», ул. Куликова, д. 65 / ул. Б. Алексеева, д. 57 / ул. 11 Кр. Армии, д. 2, г. Астрахань, Россия, 414041.

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет», ул. Татищева, д. 20А, г. Астрахань, Россия, 414056.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Провести анализ современной литературы, рассматривающей вопросы поиска высокоинформативных и доступных методов ранней диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

**Результаты.** Представлена статистическая информация по распространенности рака щитовидной железы, возрастным и гендерным особенностям, указана современная международная цитологическая классификация – Bethesda Thyroid Classification. Описана диагностическая ценность ультразвукового исследования, эластографии, доплерографии, молекулярно-генетического тестирования, тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим и иммуноцитохимическим анализом. Рассмотрены достоинства и недостатки существующих методов диагностики рака щитовидной железы. Отмечена высокая чувствительность и специфичность молекулярно-генетического исследования, которая максимально увеличивается при применении диагностических панелей.

**Заключение.** Современная наука располагает многочисленными методами ранней диагностики злокачественных форм тиреоидной патологии, но ни один из них не отвечает современным «вызовам», потребностям практического здравоохранения. Обоснована важность дальнейшего поиска высокочувствительных, специфичных и доступных методов диагностики рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическое исследование, молекулярно-генетическое тестирование

**Для цитирования:** Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Дьякова О.Н., Джувалыков С.Г., Теплый Д.Л. Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(3): 139-148. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-139-148

**For citation:** Abdrashitova A.T., Panova T.N., Diakova O.N., Dzhuvalyakov S.G., Tyoplyi D.L. Approaches to early diagnosis of thyroid cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(3): 139-148. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-139-148

**A. T. ABDRASHITOVA<sup>1</sup>, T. N. PANOVA<sup>1</sup>, O. N. DIAKOVA<sup>1</sup>, S. G. DZHUVALAKOV<sup>2</sup>, D. L. TYOPLYI<sup>3</sup>**

### APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Bakinskaya str. 121. Astrakhan, Russia, 414000.

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region "Regional Oncological Dispensary", Kulikova str., 65 / B. Alekseeva str., 57 / 11<sup>th</sup> Red. Army str., 2, Astrakhan, Russia, 414041.

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State University", Tatischeva str. 20A, Astrakhan, Russia, 414056.

### ABSTRACT

**Aim.** To analyze modern literature dealing with the issues of finding highly informative modern methods of early diagnostics of malignant tumors of thyroid.

**Materials and methods.** The study of recent Russian and foreign literature in the databases RSCI, Scopus, Web of Science, Pubmed has been carried out.

**Results.** This article represents statistical information on the prevalence of this disease, age and gender peculiarities,

modern international cytological classification of thyroid – Thyroid Bethesda Classification. The article shows diagnostic values of ultrasound, elastography, dopplerography, as well as fine needle aspiration biopsy with the subsequent cytological, immunocytochemical study, and molecular-genetic research. The advantages and disadvantages of existing methods of diagnostics of cancer of thyroid have been analyzed. High sensitivity and specificity of molecular genetic studies, which increases with application of diagnostic panels has been observed.

**Conclusion.** Modern science has many methods for early diagnosis of malignant forms of thyroid disease, but none of them meets the modern requirements of practical health care. It justifies the importance of further search for sensitive, specific and available diagnostic methods of thyroid cancer.

**Keywords:** thyroid cancer, ultrasound examination, fine needle aspiration biopsy, cytological study, molecular-genetic test

### Введение

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению тиреоидной неоплазии, достигнутые успехи в диагностике и лечении рака щитовидной железы (ЩЖ), проблема не теряет актуальности в связи с высокой распространенностью данной нозологической формы в популяции. Рак ЩЖ составляет 1-3% от всех злокачественных опухолей. По данным ВОЗ, за последние 20 лет число больных удвоилось, преимущественно за счёт лиц молодого и среднего возраста [1]. Рак ЩЖ встречается во всех возрастных группах, но принято выделять два пика заболевания. Первый приходится на 7-19 лет, когда его распространенность в структуре узловых форм тиреоидной гиперплазии составляет 15%, второй – на 40-60 лет с распространенностью 17% [2].

Показатели заболеваемости в различных странах и в их отдельных регионах значительно варьируют. Лидирующие позиции занимают Гавайские острова (более 5 на 100000 населения у мужчин и 13-15 на 100000 населения у женщин) и Исландия (соответственно 6,2 и 8,3 на 100000 населения) [3]. Рост заболеваемости раком ЩЖ в странах с высоким уровнем развития экономики связан с выявлением заболевания на ранних стадиях, благодаря высокой обеспеченности населения эндокринологами и общими хирургами, а также широкому применению ультразвукового исследования (УЗИ) [4]. Кроме того, показано, что антропометрические факторы, особенно индекс массы тела и процент жира, а также высокая калорийность рациона и низкое потребление полиненасыщенных жиров, были значимо связаны с повышением риска папиллярного рака ЩЖ [5, 6]. Крупное популяционное исследование с использованием базы данных программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» продемонстрировало увеличение риска возникновения «второго рака» у лиц с раком ЩЖ, причем чаще всего поражаются слюнные железы и почки [7].

Согласно данным состояния онкологической помощи населению России в 2016 году, распространенность злокачественных новообразований ЩЖ составляет 105,8 на 100000 населения, темп прироста за 2006-2016 гг. – 59,58% [8]. Наиболее часто заболевают женщины, однако в Кабардино-Балкарской республике наблюдается

рост заболеваемости среди мужчин [9].

Проблема ранней диагностики тиреоидной неоплазии обусловлена сложностями проведения дифференциального диагноза. Существует множество различных по морфологии объемных образований ЩЖ (узловой коллоидный зоб, киста, рак, аденома, дермоид, туберкулез, хронический тиреоидит, метастазы рака другой локализации), подходы к диагностике и лечению которых значительно отличаются.

**Цель исследования:** провести анализ современной литературы, рассматривающей вопросы поиска высокоинформативных и доступных методов ранней диагностики злокачественных новообразований ЩЖ.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению высокодифференцированного рака ЩЖ (ВРЩЖ) у взрослых, обследование пациента должно включать, наряду с физикальными данными, определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), кальцитонина, проведение УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с цитологическим исследованием (согласно современной международной цитологической классификации – Bethesda Thyroid Classification, 2009) и молекулярно-генетическое тестирование [10].

Многочисленные сравнительные исследования информативности различных методов показали, что при небольших размерах узла пальпация имеет очень низкую диагностическую ценность [11]. Черниковым Р.А. показано, что узлы  $\leq 1$  см были обнаружены пальпаторно лишь у 1 из 10 пациентов, а узлы 1,1-1,5 см – у 1 из 4 больных по сравнению с данными УЗИ [12]. Таким образом, пальпация не отвечает требованиям, предъявляемым к методу первичной диагностики, так как у большинства пациентов не позволяет выявить узел, а также утверждать, что пальпируемое образование является узлом. Следовательно в ранней диагностике микрокарцином физикальные данные малоинформативны [13].

На сегодняшний день существуют многочисленные публикации, свидетельствующие о том, что у пациентов с узловой гиперплазией ЩЖ уровень ТТГ в сыворотке крови может считаться независимым фактором риска злокачественности. При анализе взаимосвязи концентрации ТТГ и обнаружения

папиллярного рака у 10178 пациентов с узловым образованием ЩЖ показано, что при злокачественном заболевании ЩЖ уровень ТТГ статистически значимо превосходил показатели лиц с доброкачественным характером тиреоидной патологии [14]. Патогенетические механизмы таких изменений продолжают уточняться. Вероятно причина в том, что ТТГ индуцирует клеточный рост. Экспериментально показано, что подавление продукции ТТГ предотвращает возникновение рака ЩЖ [15]. По данным регистра пациентов, составленного Национальной объединенной группой по изучению рака ЩЖ, уровень сывороточного ТТГ ассоциирован с более поздней стадией ВРЩЖ, внетиреоидным распространением и метастазами в шейные лимфоузлы [16]. Сниженный уровень ТТГ ассоциирован с меньшим риском рака ЩЖ у лиц с узловым зобом [17]. Однако возможности использования уровня сывороточного ТТГ с целью прогнозирования и ранней диагностики заболевания отсутствуют.

Согласно национальным рекомендациям, всем пациентам с опухолями ЩЖ показано определение уровня базального кальцитонина. В случае умеренного повышения базальной концентрации (менее 100 пг/мл) проводится определение стимулированного кальцитонина. Как базальный, так и стимулированный уровень кальцитонина, превышающий 100 пг/мл, позволяет заподозрить медуллярный рак ЩЖ (МРЩЖ), т.к. это нейроэндокринная опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток, которые продуцируют кальцитонин [18]. В этом случае показано определение раково-эмбрионального антигена, ионизированного и/или общего кальция, мутации RET [19]. Однако, проведение кальцитонинового теста сопряжено со стрессами и неприятными побочными эффектами у пациентов, кроме того различные методы определения могут иметь важные внутри- или межметодологические вариации, поэтому иногда получаются противоречивые результаты. Также известны ложноотрицательные и ложноположительные результаты тестирования [20]. Учитывая это, среди международных экспертов до сих пор не утихают споры по поводу рутинного определения уровня сывороточного кальцитонина. В качестве альтернативы предложено исследование транскриптов гена кальцитонинполипептида-альфа в кровотоке, что может повышать качество наблюдения пациентов с МРЩЖ и их родственников – носителей RET-мутации [21], однако для широкого использования этот метод не доступен в связи с высокой стоимостью и сложностями технического исполнения.

По информативности и доступности УЗИ занимает одно из ведущих мест в первичной диагностике опухолей ЩЖ, благодаря неинвазивности, высокой разрешающей способности, позволяя обнаруживать непальпируемые жидкостные образования размером  $\geq 2$  мм, а солидные  $\geq 4$  мм, дает возможность оценить структуру опухолевого узла, кровотоков [22]. Применение современных ультразву-

вуковых аппаратов, активное внедрение цветового и энергетического доплеровского картирования, спектральной доплерографии, тканевой гармоник, адаптивного колорайзинга, импульсноволновой доплерометрии, трехмерной реконструкции изображений, эластографии значительно расширили возможности визуализации узлов ЩЖ и улучшили дифференциальную диагностику. При УЗИ различных опухолей эластография – метод качественного и количественного анализа механических свойств тканей оценивает плотность, повышение которой может быть предиктором злокачественности. Показатели жесткости при злокачественных узловых образованиях ЩЖ колеблются в большом диапазоне: по данным Поморцева А.В. и др.,  $93,13 \pm 20,47$  кПа (минимальное –  $85,2 \pm 29,73$  кПа, максимальное –  $145,83 \pm 35,1$  кПа), по данным Паршина В.С. и др., минимум – 13,45 кПа, максимум – 196,14 кПа, медиана – 112,92 кПа [23, 24]. Проспективное многоцентровое исследование показало, что плотность узлов ЩЖ, измеренная по шкале жесткости в баллах (от 0 до 3) является независимым предиктором рака ЩЖ с прогностической ценностью положительного результата 36,1%, что эквивалентно ультразвуковым характеристикам, а прогностическая ценность отрицательного результата выше, чем у других предикторов злокачественности – 97,2% [25].

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых, в протоколах УЗИ ЩЖ и регионарных лимфоузлов подозрительными признаками считаются: нечеткий, неровный или полициклический контур; точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), гипозоженная солидная структура; преобладание высоты узла над шириной «выше/чем/шире» [26], однако все они лишь косвенные, так как даже при их наличии необходима верификация диагноза. При УЗИ ЩЖ раковый узел может быть гипозоженным, изоэхоженным или гиперэхоженным, иметь солидную, кистозную или смешанную структуру. По данным G. Messina, гипозоженная структура раковых узлов определяется в 60-70% случаев, изоэхоженная – в 15-25%, гиперэхоженная – в 2-4%. В 58% случаев наблюдается неровность контура узла, в 62% – слабая очерченность контура. Высока диагностическая ценность кальцификации узловых образований ЩЖ. Макрокальцинаты в узлах ЩЖ следует расценивать как ненадежный признак злокачественности [27], а микрокальцификация, напротив, является более точным предиктором рака ЩЖ. Злокачественное новообразование наиболее вероятно у пациентов с одиночным узлом, содержащим микрокальцинаты, и в особенности с кальцинатами в лимфатических узлах [28].

На сегодняшний момент существуют данные, что различные морфологические варианты рака ЩЖ имеют особые ультразвуковые признаки. Считается, что для папиллярного рака ЩЖ характер-

на гипозоногенность, неоднородность структуры с нечётким контуром, многоочаговость, наличие кистозных полостей, микрокальцинатов. Фолликулярному раку присуще изоэногенность, присутствие ободка «хало», признаки инвазии в окружающие ткани и отсутствие кальцинатов [29]. Однако, большинство авторов считают, что патогномичных ультразвуковых симптомов рака ЩЖ не существует, поэтому характер структуры узла, контуры, наличие кальцинатов в узлах не являются определяющими в диагностике злокачественности, отсутствует какая-либо закономерность между эхоструктурой и гистотипом рака ЩЖ [30, 31]. По данным разных авторов чувствительность УЗИ в диагностике рака ЩЖ колеблется от 46 до 93%, специфичность – от 50 до 92%, а точность – от 74 до 87% [22]. Однако, в распознавании метастазов рака ЩЖ диагностическая эффективность УЗИ весьма высока: чувствительность составляет 90-96%, специфичность – 30-100%, точность 88-95%. Показано, что увеличение регионарных лимфатических узлов при раке ЩЖ в 95% случаев связано с их метастатическим поражением [32].

Внедрение доплеровского метода способствовало изучению васкуляризации опухолевых и неизмененных тканей. При изучении кровотока ЩЖ большинством авторов показано, что в 80% карцином определяется гиперваскуляризация с интра- и перинодулярным типом кровотока [33]. Однако, имеются данные о том, что в режиме цветового доплеровского картирования отсутствуют характерные для злокачественного процесса признаки, а усиленный сосудистый рисунок определяется как при злокачественном, так и при доброкачественном заболевании ЩЖ. Предложен способ дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ, заключающийся в оценке показателей кровообращения ткани ЩЖ с использованием доплерографии на основании комплексной оценки показателей активной и пассивной модуляции микроциркуляции, полученных при спектральном анализе флоуграммы. При соответствии показателя микроциркуляции интервалу значений 4,13-12,53 перфузионных единиц, среднего квадратического отклонения показателя микроциркуляции – 0,58-2,94 перфузионных единиц, показателя вазомоторной активности – 129-339 колебаний в минуту, показателя респираторной активности – 243-367 колебаний в минуту, показателя пульсовых флуктуаций – 72-136 колебаний в минуту, реологического фактора – 29-93 колебаний в минуту диагностируют рак ЩЖ [2]. Применение комплекса новейших технологий и методик, таких как доплеровское исследование, режим трехмерной реконструкции изображения, позволило значительно увеличить диагностические возможности УЗИ, повысив чувствительность в диагностике первичного рака ЩЖ до 93,97%, специфичность до 77,37%, диагностическую точность до 92,25% [33]. Использование интраоперационного УЗИ у больных ра-

ком ЩЖ обеспечивает проведение исследования железы в условиях непосредственного контакта, когда имеется возможность выполнения органосохранного объема вмешательства, что снижает риск выполнения нерадикальной операции.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи, применение ультразвукового метода для диагностики рака ЩЖ сопряжено с множеством трудностей: наблюдается низкая воспроизводимость, достаточно большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, до сих пор остается дискуссионным вопрос об использовании ультразвуковой стандартизированной классификации TI-RADS, тесно взаимосвязанной с системой Bethesda [34]. На сегодняшний день основная роль УЗИ при раке ЩЖ – это первичное выявление или подтверждение наличия узлов, определение показаний к ТАБ и визуализация при ее выполнении, оценка состояния лимфатических узлов, распространенности процесса с целью определения объема оперативного вмешательства [20].

Золотым стандартом диагностики рака ЩЖ является ТАБ – простой метод получения клеточного материала для цитологического и других видов исследований. Его преимуществами являются безопасность, доступность, возможность повторной пункции [35]. Чувствительность ТАБ по данным разных авторов составляет 65-98%, а специфичность – 72-100% [36, 37, 38]. Однако до 45% ТАБ остаются безрезультатными, что объясняется либо неинформативностью материала, в связи с выполнением ТАБ без контроля УЗИ врачом низкой квалификации, либо выявлением атипичии неопределенного значения [39]. Количество ложноположительных результатов не превышает 7,7%, а ложноотрицательных – 11,5%, причем данный показатель напрямую зависит от проводимого ранее лечения. По данным Mehanna R., общая чувствительность ТАБ в отношении рака ЩЖ составила 84%, частота ложнонегативных результатов – 10,9% при узлах  $\geq 3$  см и 6,1% при узлах  $< 3$  см ( $p=0,71$ ). Большинство ложнонегативных результатов получено у пациентов с фолликулярным вариантом папиллярной карциномы. Узлы размером  $\geq 3$  см значительно чаще оказывались злокачественными при гистологическом исследовании по сравнению с узлами размером менее 3 см (14% против 6,8%,  $p=0,006$ ) [40]. Однако, по данным Kiernan C.M., размер узла не является единственным фактором, предопределяющим злокачественность у пациентов с атипичией, подозрениями на фолликулярную аденому или рак [41]. Исследование Nakamura H., демонстрирует низкий риск злокачественности даже при росте цитологически верифицированных коллоидных узлов, в то время как рост фолликулярных новообразований ассоциируется с повышенным риском злокачественности [42]. Сравнительная оценка клинической картины и гистологических особенностей рака ЩЖ, случайно и неслучайно выявленного, показала отсутствие различий по полу, возрасту и гисто-

логическому типу, причем в обеих группах преобладал папиллярный рак. Солитарное узловое образование статистически значимо чаще наблюдалось в группе неслучайно выявленного рака ЩЖ [43]. При оценке точности результатов ТАБ в предоперационной диагностике МРЩЖ среди многопрофильных международных центров выяснено, что низкая его чувствительность ограничивает возможность оптимальной предоперационной оценки и оценки объема хирургического вмешательства более чем у половины обследованных пациентов [44].

Современная международная цитологическая классификация – Bethesda Thyroid Classification широко используется специалистами. Каждой ее категории соответствует определенный риск злокачественности, определяющий дальнейшую тактику ведения пациента. Последняя версия классификации содержит 6 вариантов заключений:

1. *Доброкачественное образование* (имеет низкий риск злокачественности; включает хронический лимфоцитарный тиреоидит, аденоматозные, коллоидные узлы и другие изменения; большим рекомендуется клиническое наблюдение);

2. *Фолликулярное поражение неопределенного значения/атипия неопределенного значения* (риск злокачественности составляет 5-10%; включает случаи, когда достоверно невозможно утверждать доброкачественность, в силу присутствия признаков клеточной или архитектурной атипии; большим рекомендуется проведение повторной ТАБ);

3. *Фолликулярная неоплазия/ подозрение на фолликулярную неоплазию* (риск злокачественности составляет 20-30%; включает непиллярное фолликулярное образование и образование из клеток Гюртле, а также микрофолликулярную пролиферацию; рекомендовано проведение гемитиреоидэктомии с последующим интраоперационным морфологическим исследованием удаленной доли ЩЖ);

4. *Подозрение на злокачественность* (риск злокачественности 50–75%; включает предположение о наличии папиллярного, медуллярного, анапластического рака ЩЖ; рекомендуется оперативное лечение);

5. *Злокачественное образование;*

6. *Неинформативный материал* (препарат имеет недостатки, например, малое количество клеток, отсутствие фолликулярных клеток или плохая фиксация препарата; рекомендовано повторное проведение ТАБ) [45, 46]. Введение в практику Bethesda Thyroid Classification позволило повысить чувствительность ТАБ при узловом зобе до 94%, специфичность – до 98,5%, а клиницисту – верно выбрать дальнейшую тактику ведения пациента и снизить количество неоправданных оперативных вмешательств. Кроме того, данная классификация, в дополнение к общему риску рака в зависимости от категории, содержит прогностическую информацию о варианте рака и риске рецидива [47].

В то же время применение Bethesda Thyroid Classification одобряется не всеми клиницистами. По данным Черникова Р.А., основанным на анализе более 40000 ТАБ, при использовании современной цитологической классификации зачастую возникают сложности, что объясняется отсутствием объективных критериев для пограничных групп образцов. Формулировка заключения – фолликулярное поражение неопределенного значения или фолликулярная неоплазия, облегчая работу врача-цитолога, может способствовать принятию недостаточно обоснованных тактических решений клиницистом [48].

Вид поражения и гистологическая форма опухоли значительно влияют на точность цитологического диагноза, который во многом зависит от профессионализма врача-цитолога. По гистогенезу принято выделять фолликулярноклеточный (папиллярный, фолликулярный, недифференцированный – анапластический) и медуллярный (из парафолликулярных клеток) рак. При ТАБ «сомнительные» заключения, составляющие не более 10%, зачастую связаны со сложностями интерпретации выраженной пролиферации эпителия ЩЖ с наличием папиллярных и микрофолликулярных структур.

Диагностика папиллярного рака ЩЖ, как наиболее распространенной формы (70%), в ряде случаев сопряжена со значительными трудностями. Наибольшую сложность представляет дифференциальная диагностика рака и доброкачественных поражений ЩЖ (гиперпластической фолликулярной аденомы, аденоматозного зоба), сопровождающихся пролиферацией тиреоидного эпителия с образованием сосочковоподобных структур. В связи с отсутствием специфических цитологических и гистологических признаков, дифференциация базируется на использовании совокупности «ядерных критериев»: овально-круглая или овальная форма ядер, неровный контур мембраны ядер, наличие бороздок в ядрах, внутриядерных цитоплазматических включений, присутствие ядер типа «матовых стекол», ядерно-цитоплазматическое соотношение  $\leq 1$  [49].

Морфологическая диагностика фолликулярного рака ЩЖ является сложной задачей даже для опытного врача-цитолога, ввиду отсутствия надежных диагностических критериев. Выраженная атипия клеток и высокая клеточность не всегда свидетельствуют о малигнизации. Лишь при нахождении бесспорных признаков опухолевой инвазии капсулы и сосудов можно с уверенностью поставить диагноз. Опорными точками диагностики фолликулярного рака ЩЖ являются распространенная ядерная атипия (а не отдельные гиперхромные, уродливые ядра) и митотическая активность с появлением атипических митозов [50]. По данным Полоз Т.Л., при дифференцировке фолликулярной аденомы и рака, лишь у 56% больных наблюдалось совпадение цитологического и гистологического диагноза. Сходство строе-

ния фолликулярных неоплазий ЩЖ ограничивает диагностические возможности визуального цитологического исследования, что можно преодолеть с применением метода компьютерного анализа изображений и нейросетевых технологий. Наличие «ядерных критериев», свойственных всему семейству папиллярных раков, позволяет с точностью до 95% дифференцировать фолликулярный вариант папиллярного рака с другими фолликулярными опухолями ЩЖ. В качестве наиболее информативных цитологических признаков фолликулярного рака ЩЖ предложены: атипические микрофолликулы с наслоением ядер, большое количество разрозненных «голых» ядер, часто образующих «цепочки» и плотный капельный коллоид, расположенный внутрифолликулярно [51].

Анапластический рак ЩЖ (саркоматоидная карцинома, веретенчатая, гигантоклеточная карцинома) – это крайне злокачественная опухоль, встречающаяся относительно редко. Она целиком или частично состоит из недифференцированных клеток, характеризуется возникновением из участков предсущего высоко или плохо дифференцированного рака, при обнаружении которых врачом-цитологом может быть правильно поставлен диагноз. Значительно осложняет диагностику морфологическая особенность опухоли – частое наличие некроза и сопутствующего воспаления.

Чувствительность ТАБ в установлении диагноза МРЩЖ составляет 86%. Характерные цитоморфологические особенности его строения: частое изолированное расположение опухолевых клеток; различные сочетания трех видов клеток (клетки типа недифференцированных; клетки разного размера, округлой и полигональной формы с признаками апудомы; разнообразные клетки, веретенообразной и вытянутой формы); выраженная гиперхромия ядер; наличие гипертрофированных ядрышек; структура хроматина опухолевых клеток, напоминающая структуру хроматина плазматических клеток; значительное число патологических митозов, двухъядерных и многоядерных клеток. Куклевой А.Д. при проведении морфометрического исследования с определением среднего диаметра ядер опухолевых клеток, доли амилоида, размеров и количества С-клеток показано, что С-клеточная гиперплазия не является абсолютным диагностическим критерием МРЩЖ, митотический индекс, равный 2,9%, является одним из показателей злокачественности опухолей (чем он выше, тем неблагоприятнее прогноз онкологической патологии) [52].

Особые сложности в интерпретации морфологической картины возникают при диагностике опухолей с низкой степенью дифференцировки и слабо выраженными признаками органоспецифичности. Они крайне редко встречаются и составляют <5% от всех форм рака ЩЖ. Однако для конкретного пациента их низкая распространенность не

снимает необходимости точного морфологического диагноза, определяющего адекватный выбор лечебных мероприятий [53].

Еще одну группу «проблемных» новообразований ЩЖ составляют первично-множественные раки. Сложность трактовки морфологической картины обусловлена формальным сходством клеточного состава (по преобладающему виду клеток) и образуемых ими структур (фолликулярных, микрофолликулярных, папиллярных, альвеолярно-солидных). Однако, особенности структурной организации опухоли (например, сосочки) не всегда свидетельствуют о наличии рака ЩЖ, и, напротив, опухолевые клетки со светлоклеточными изменениями или слизееобразованием могут быть неправильно интерпретированы как метастатические [49].

Учитывая трудности морфологической диагностики рака ЩЖ, в настоящее время все большее значение приобретают иммуноморфологические и иммуоцитохимические методы. Чувствительность и эффективность иммуоцитохимии в дифференциальной диагностике новообразований ЩЖ составляет 94% и 81% соответственно, что делает данный метод одним из наиболее информативных.

Олиферовой О.С. предложен метод диагностики ВРЩЖ, основанный на исследовании в смыве аспирата, полученного при ТАБ из узлов ЩЖ, уровня галектина-3 (галактозид-связывающего белка, контролирующего клеточный цикл и препятствующего апоптозу Т-клеток путем взаимодействия с членами семейства Bcl-2) [54]. Содержание галектина-3 в смыве ниже 1,0 нг/мл расценивается как критерий отсутствия рака, выше 1,6 нг/мл – как ВРЩЖ. Чувствительность данного метода составляет 59,7%, специфичность – 90,7%. Недостатком этого метода является его низкая воспроизводимость, т. к. уровень галектина-3 напрямую зависит от количества полученного пункционного материала. Исследования других авторов не продемонстрировали связи галектина-3, нуклеофосмина (ключевого нерибосомного белка ядрышка, осуществляющего защиту мигрирующих между ядром и цитоплазмой белков от агрегации), белка HMGA – high mobility group A (важного опухолевого маркера в диагностике злокачественных новообразований) с ВРЩЖ [55]. В то же время показано, что метод иммуоцитохимического определения экспрессии Ki-67 (наиболее специфического маркера пролиферации) обладает высокой чувствительностью (81,8%), специфичностью (100%) и точностью (92,5%) на дооперационном этапе диагностики рака ЩЖ, а совместное определение Ki-67 и проведение жидкостного цитологического исследования повышает чувствительность и специфичность дооперационной диагностики ВРЩЖ до 100%. Количественный анализ мРНК гена убиквитина, регулирующего вступление клетки в анафазу и выход из митоза в совокупности с комплексом стимуляции анафазы, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в

пункционном материале ТАБ позволяет выявить ВРЩЖ с чувствительностью 68,4% и специфичностью 68,6% ( $p=0,013$ ) [56].

Таким образом, ТАБ является безопасной и недорогой диагностической процедурой для оценки узловых образований ЩЖ. Ее проведение с последующим морфологическим и иммуноцитохимическим исследованием в большинстве случаев позволяет с высокой долей вероятности уточнить диагноз, однако этот метод не лишен недостатков. Почти четверть результатов являются диагностически непригодными, неопределенными либо ложнонегативными, что ведет к последующим хирургическим вмешательствам с целью окончательной верификации диагноза.

Для более точной диагностики рака ЩЖ предложено проведение молекулярно-генетического исследования с обнаружением мутации и экспрессии генов. Семеновым Д.Ю. показано, что распространенность BRAF-мутации среди всех микрокарцином ЩЖ составила 68,2%, мультицентричные опухоли были BRAF-положительными в 87,5% случаев, опухоли с распространением на боковую клетчатку шеи – в 73,3%, опухоли с рецидивами при наблюдении в срок до 60 месяцев – в 100%. Определение мутации гена BRAF позволяет на дооперационном этапе стратифицировать риск и выбрать адекватный объем оперативного лечения: для BRAF-положительных микрокарцином – тиреоидэктомию с центральной лимфодиссекцией [57]. По данным метаанализа, мутация промотора TERT была статистически значимо связана с неблагоприятной специфической выживаемостью (ОР=7,64; 95% ДИ=4,00-14,61), безрецидивной выживаемостью при папиллярной тиреоидной карциноме (ОР=2,98; 95% ДИ=2,27-3,92), а наличие BRAF-мутации значительно повышает риск рецидива (ОР=1,63; 95% ДИ=1,27-2,10), не влияя на смертность от рака (ОР=1,41; 95% ДИ=0,90-2,23) [58].

К настоящему времени известны основные драйверные мутации, но широкий спектр их типов и отсутствие мутаций с доминирующей частотой снижали диагностическую значимость отдельных маркеров, что привело к разработке диагностических панелей. Панель, включающая мутации следующих генов: HRAS, BRAF, NRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, TRK, PAX8/PPAR $\gamma$  при проведении проспективных исследований продемонстрировала высокий уровень специфичности и положительного предсказательного значения (ППЗ). Сочетание цитологического анализа с применением такой диагностической панели обеспечивает снижение частоты повторного хирургического вмешательства – тиреоидэктомии после первоначальной гемитиреоидэктомии. Применение высокопроизводительных методов секвенирования способствует расширению диагностических панелей, путем включения новых генетических маркеров. Панель ThyroSeq включает оценку точковых мутаций 14 генов и 38 fusion-мутаций и позволяет

повысить ППЗ при фолликулярной неоплазии до 83%. Использование панели из 4 микроРНК (miR-222, miR-328, miR-197, miR-21) позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных заболеваний ЩЖ с предсказательной точностью до 90% [59].

При сопоставлении стоимости и эффективности молекулярного диагностического теста в качестве дополнения к ТАБ с целью улучшения предоперационной диагностики узловых образований ЩЖ показано, что чувствительность и специфичность увеличилась до 95%, причем первая имеет более выраженное влияние на исходы. Использование этого теста обеспечило добавление 0,046 лет жизни с поправкой на качество жизни (95% доверительный интервал 0,019-0,078) и сбережение прямых затрат на одного пациента в размере 1087 долларов США (95% ДИ 691-1533 долларов США). При стоимости одного теста менее 1087 долларов США, возможно улучшение показателя лет жизни с поправкой на качество жизни и уменьшение затрат на лечение [60].

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование значительно улучшает точность диагностики, снижая процент ложноположительных и ложноотрицательных заключений ТАБ, однако широкое внедрение в практическую медицину этого метода на сегодняшний день ограничено высокой стоимостью и техническими сложностями выполнения.

## Заключение

Современная наука располагает многочисленными методами ранней диагностики злокачественных форм патологии ЩЖ, но ни один из них в полной мере не отвечает современным «вызовам», не удовлетворяет потребности практического здравоохранения. Рост заболеваемости раком ЩЖ свидетельствует о недостаточном понимании проблемы, что делает актуальным проведение дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валдина Е.А. *Заболевания щитовидной железы: Руководство*. СПб.: Питер; 2006. 368 с. [Valdina E.A. *Diseases of a thyroid gland: Manual*. Saint Petersburg: Piter; 2006. 368 p. (In Russ.).]
2. Панова Т.Н., Назарочкин Ю.В. *Диагностика и лечение узловых заболеваний щитовидной железы*. Астрахань: АГМА; 2007. 150 с. [Panova T.N., Nazarochkin Yu.V. *Diagnosis and treatment of thyroid nodular lesions*. Astrakhan': AGMA; 2007. 150 p. (In Russ.).]
3. Заривчакский М.Ф., Богатырев О.П., Блинов С.А. и др. *Основы хирургической эндокринологии: Руководство для врачей*. Пермь: Изд-во ГБОУ ВПО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России; 2014. 374 с. [Zarivchatskij M.F., Bogatyrev O.P., Blinov S.A. *Basics of Surgical Endocrinology: Doctors' Guide*. Perm': publishing house GBOU VPO «PGMU im. akad. E. A. Vagnera» Minzdrava Rossii; 2014. 374 p. (In Russ.).]
4. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014 Mar; 24(3): 472-479.
5. Xu L., Port M., Landi S. et al. Obesity and the risk of papillary

thyroid cancer: A pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid*. 2014; 24(6): 966-974. DOI: 10.1089/thy.2013.0566.

6. Zamora-Ros R., Rinaldi S., Tsilidis K.K. et al. Energy and macronutrient intake and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2015; 23(4): 673-677. DOI: 10.1002/ijc.29693.

7. Kim C., Bi X., Pan D. et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2013 May; 23 (5): 575-582.

8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2016 godu. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMI RTS» Minzdrava Rossii; 2017. 236 p. (In Russ.)].

9. Тхакахов А.А. Эпидемиология и морфология раковых опухолей щитовидной железы в Кабардино-Балкарской республике за период 1990-2014 гг. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2016; 12(4): 4-8. DOI: 10.14341/ket20164 [Tkhakakhov AA. Epidemiology and morphology of tumors of the thyroid gland in the Kabardino-Balkaria for the period 1990-2014. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12(4): 4-8. DOI: 10.14341/ket20164. (In Russ.)].

10. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия*. 2017; 11(1): 6-27. DOI: 10.14341/serg201716-27 [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Y., Polyakov V.G., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O., Romanov I.S., Polyakov A.P., Slepsov I.V., Chernikov R.A., Vorobyov S.L., Fadeyev V.V. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017; 11(1): 6-27. DOI: 10.14341/serg201716-27. (In Russ.)].

11. Корнев С.В., Плешков В.Г., Тугай В.В. Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы. *Российский медицинский журнал*. 2005; 3: 13-16. [Korenev S.V., Pleshkov V.G., Tugaj V.V. Osobennosti dooperatsionnoj diagnostiki raka shhitovidnoj zhelezy. *Rossiyskij meditsinskij zhurnal*. 2005; 3: 13-16. (In Russ.)].

12. Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В. и др. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013; 9(2): 29-35. [Chernikov R.A., Vorobjov S.L., Slepsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., Makaryin V.A., Kulyash A.G., Uspenskaya A.A., Timofeyeva N.I., Novokshonov K.Yu., Karelin Yu.V., Fedorov E.A., Isheyskaya M.S., Fedotov Yu.N., Bubnov A.N. Nodular goiter (epidemiology and diagnostics). *Clinical and experimental thyroidology*. 2013; 9(2): 29-35. (In Russ.)].

13. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015; 11(2): 11-24. DOI: 10.14341/ket2015211-24. [Smirnova V.A., Semkina G.V., Platono-va N.M., Vanushko V.E. Papillary thyroid microcarcinoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015; 11(2): 11-24. DOI: 10.14341/ket2015211-24. (In Russ.)].

14. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009; 16: 1065-1072.

15. Fiore E., Rago T., Provenzale M.A. et al. Lower levels of TSH are associated to a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*. 2009; 16: 1251-1260.

16. McLeod D.S.A., Cooper D.S., Ladenson P.W. et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*. 2014 Jan; 24(1): 35-42.

17. Gabalec F., Srbova L., Nova M. et al. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(1): 48-53. DOI: 10.5603/EP.a2016.0022.

18. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Ильин А.А. и др. Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене RET в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2016; 12(1): 22-33. DOI: 10.14341/ket2016122-33. [Polyakov V.G., Shishkov R.V., Ilyin A.A., Sever-skaya N.V., Ivanova N.V., Pimenov R.I., Kozlova V.M., Amosenko F.A., Lubchenko L.N., Kazubskaya T.P., Pavlovskaya A.I., Bleznukov O.P., Koshechkina N.A., Mikhaylova E.V., Panferova T.R., Matveeva I.I., Serebryakova I.N., Mikhaylova S.N., Medvedev V.S., Isaev P.A., Rumyantsev P.O., Abrosimov A.Y., Kaliinchenko N.Y. Prophylactic thyroidectomy results among RET germline mutation bearers in families with hereditary forms of medullary thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12(1): 22-33. DOI: 10.14341/ket2016122-33. (In Russ.)].

19. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации. *Опухоли головы и шеи*. 2013; 4: 36-45. [The diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. National Clinical Guidelines. *Tumors of the head and neck*. 2013; 4: 36-45. (In Russ.)].

20. Бубнов А.Н., Черников Р.А., Слепцов И.В. и др. Комментарии к проекту Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия*. 2016; 10(1): 23-27. DOI: 10.14341/serg2016123-27. [Bubnov A.N., Chernikov R.A., Slepsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., Makarin V.A., Uspenskaya A.A., Timofeeva N.I., Novokshonov K.U., Karelina U.V., Fedorov E.A., Malugov Y.N., Fedotov Y.N. Comments to the project of Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2016; 10(1): 23-27. DOI: 10.14341/serg2016123-27. (In Russ.)].

21. Camacho C.P., Lindsey S.C., Melo M.C. et al. Measurement of calcitonin and calcitonin related peptide mRNA refines the management of patients with medullary thyroid cancer and may replace calcitonin stimulation tests. *Thyroid*. 2013; 23 (3): 308-316.

22. Бобер Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 5(59): 59-65. [Bober E.E., Frolova I.G., Choinzonov E.L., Velichko S.A., Bystrova N.Yu., Mukhamedov M.R. Current capabilities of thyroid cancer diagnosis (literature review). *Siberian journal of Oncology*. 2013; 5(59): 59-65. (In Russ.)].

23. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Максимова А.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке первичного рака щитовидной железы в дооперационном периоде. *Вестник Чувашского университета*. 2013; 3: 540-545. [Timofeeva L.A., Aleshina T.N., Maksimova A.V. The role of complex ultra-sound investigation in the estimation of the initial thyroid gland cancer in

the preoperational period. *Bulletin of the Chuvash University* 2013; 3: 540-545. (In Russ.).

24. Максимова Н.А., Кит О.И., Ильченко М.Г. и др. Ультразвуковая диагностика новообразований щитовидной железы с применением эластографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3: 105. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24645>. [Maksimova N.A., Kit O.I., Il'chenko M.G., Akopyan L.G., Arzamastseva M.A. Ul'trazvukovaya diagnostika novoobrazovaniy shhitovidnoj zhelezy s primeneniem ehlastografii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 105. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24645>. (In Russ.).]

25. Azizi G., Keller J., Lewis M. et al. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid*. 2013 Jun; 23(6): 734-740.

26. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016; 10(1): 5-12. DOI: 10.14341/SERG201615-12 [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Melnichenko G.A., Rumyantsev P.O., Fadeyev V.V. Russian association of endocrinologists clinic guidelines for thyroid nodules diagnostic and treatment. *Endocrine Surgery*. 2016; 10(1): 5-12. DOI: 10.14341/SERG201615-12. (In Russ.).]

27. Jis U.N., Seung Y.L., Sang-Hoon C. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid*. 2013; 23(9): 1106-1112.

28. Wang Z., Zhang H., Zhang P. et al. Diagnostic value of ultrasound-detected calcification in thyroid nodules. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2014 feb; 43(2): 102-106.

29. Тимофеева Л.А., Диомидова В.Н., Воропаева Л.А. и др. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы. *Медицинский альманах*. 2012; 4: 120-123. [Timofeeva L.A., Diomidova V.N., Voropaeva L.A. i dr. Sravnenie diagnosticheskoy cennosti luchevyh metodov vizualizacii pri uzlovyh obrazovaniyah shhitovidnoj zhelezy. *Medicinskij al'manah*. 2012; 4: 120-123. (In Russ.).]

30. Bakanidze L., Mardaleishvili K. Diagnostic and tactic mistakes in thyroid cancer. *Ann. Biomed. Res. Educ*. 2002; 2(2): 42-44.

31. Kwekkenboom D. J., Krenning E.P. Research of a thyroid gland in nuclear medicine. *Thyroid international*. 2002; 4: 34.

32. Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Бобер Е.Е. и др. Диагностика рака щитовидной железы с применением высокопольной магнитно-резонансной томографии. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 4(58): 31-35. [Frolova I.G., Choinzonov E.L., Bober E.E., Bystrova N.Yu., Mukhamedov M.R., Velichko S.A. Thyroid cancer detection using high-field magnetic resonance imaging. *Siberian journal of Oncology*. 2013; 4(58): 31-35. (In Russ.).]

33. Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Видар; 2007. 227 с. [Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Mogutov M.S. i dr. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy shhitovidnoj zhelezy. М.:Vidar; 2007. 227 p. (In Russ.).]

34. Борсуков А.В. Быть или не быть ti-rads: полемические заметки с евразийского форума по раку щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2016; 10(3): 33-36. DOI: 10.14341/serg2016333-36 [Borsukov A.V. Ti-rads: to be or not to be. Polemic notes from the eurasian forum on thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2016; 10(3): 33-36. DOI: 10.14341/serg2016333-36. (In Russ.).]

35. Семкина Г.В., Смирнова В.А., Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012; 18(3): 30-43. [Semkina G., Smirnova V., Abdulhabirova F., Vanushko V. The role of fine \_needle aspiration biopsy in the dynamic monitoring of patients with nodular goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012; 18(3): 30-43. (In Russ.).]

36. Семкина Г.В., Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э. Оценка результатов повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом (анализ собственных данных и обзор литературы). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014; 10(2): 32-37. DOI: 10.14341/ket2014232-37. [Semkina G.V., Abrosimov A.U., Abdulhabirova F.M., Vanushko V.E. Evaluation of the Results of Repeated FNA in Patients with Nodular Colloid Goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014; 10(2): 32-37. DOI: 10.14341/ket2014232-37. (In Russ.).]

37. Singh R.S., Wang H.H. Timing of repeat thyroid fine needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytologica*. 2011; 55: 544-548.

38. Lawrence W. Jr., Kaplan B.J. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol*. 2002; 80: 157-170.

39. Усовик О.А., Подвязников С.О., Шолохов Б.И. Возможности дооперационной диагностики непальпируемого рака щитовидной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 4(40): 15-19. [Usovik O.A., Podvyaznikov S.O., Sholokhov V.N. Potentials of preoperative diagnostics of unpalpated thyroid cancer. *Siberian journal of Oncology*. 2010; 4(40): 15-19. (In Russ.).]

40. Mehanna R., Murphy M., McCarthy J. et al. False negatives in thyroid cytology: Impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma. *Laryngoscope*. 2013; 123(5): 1305-1309.

41. Kiernan C.M., Solorzano C.C. Bethesda Category III, IV, and V Thyroid Nodules: Can Nodule Size Help Predict Malignancy? *J Am Coll Surg*. 2017; 225(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.002.

42. Nakamura H, Hirokawa M, Ota H. et al. Is an increase in thyroid nodule volume a risk factor for malignancy? *Thyroid*. 2015; 25(7): 804-811. DOI: 10.1089/thy.2014.0567.

43. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutynska-Karpinska M, et al. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and nonincidental thyroid cancer. *Arch Med Sci*. 2017; 13(2): 390-395. DOI: 10.5114/aoms.2016.59579.

44. Essig G.F., Porter K., Schneider D. et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: The risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocrinol. Pract.* 2013 Jun; 11: 1-27.

45. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба. *Эндокринная хирургия*. 2014; 8(3): 5-13. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E. Actual questions for thyroid nodes diagnostic. *Endocrine Surgery*. 2014; 8(3): 5-13. (In Russ.).]

46. Семкина Г.В., Абдулхабилова Ф.М., Смирнова В.А., Ванушко В.Э. Терминологические и классификационные аспекты бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012; 8(4): 18-24. [Semkina G.V., Abdulhabirova F.M., Smirnova V.A., Vanushko V.E. Terminology and classification aspects of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012; 8(4): 18-24. (In Russ.).]

47. Liu X., Medici M., Kwong N. et al. Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis. *Thyroid*. 2016; 26(2): 256-261. DOI: 10.1089/thy.2015.0376.
48. Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В. и др. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода). *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2013; 9(4): 31-38. [Chernikov R.A., Vorobiev S.L., Sleptsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., Makarin V.A., Kulyash A.G., Uspenskaya A.A., Timofeeva N.I., Novokshonov K.Y., Karelina Y.V., Fedorov E.A., Isheyskaya M.S., Fedotov Y.N., Bubnov A.N. Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Diagnostic Value, Technical Aspects, Analysis of Results. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013; 9(4): 31-38. (In Russ.)].
49. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы. *Практическая онкология*. 2007; 8(1): 9-16. [Kondrat'eva T.T., Pavlovskaya A.I., Vrublevskaya E.A. Morfologicheskaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy shchitovidnoj zhelezy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007; 8(1): 9-16. (In Russ.)].
50. Павлова Т.В., Павлов И.А. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2011; 4 (99): 13-20. [Pavlova T.V., Pavlov I.A. Clinico-morphological aspects of a thyroid gland cancer. *Belgorod State University Scientific bulletin*. 2011; 4 (99): 13-20. (In Russ.)].
51. Полоз Т.Л., Шкурупиц В.А., Полоз В.В., Компьютерная морфометрия в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы. *Архив патологии*. 2006; 4: 11-13. [Poloz T.L., SHkurupij V.A. Poloz V.V. Komp'yuternaya morfometriya v differencial'noj diagnostike novoobrazovaniy shchitovidnoj zhelezy. *Arhiv patologii*. 2006; 4: 11-13. (In Russ.)].
52. Куклева А.Д. Медуллярный рак щитовидной железы: патоморфологические аспекты диагностики. *Молодой ученый*. 2017; 13: 160-163. [Kukleva A.D. Medullyarnyj rak shchitovidnoj zhelezy: patomorfologicheskie aspekty diagnostiki. *Molodoj uchenyj*. 2017; 13: 160-163. (In Russ.)].
53. Гервальд В.Я., Гервальд В.Я., Климачев В.В. и др. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(10): 1911-1917. [Gervald' V.YA., Gervald' V.YA., Klimachev V.V., Avdalyan A.M., Avdalyan A.M., Ivanov A.A., Ivanov A.A., Bobrov I.P., Bobrov I.P., Lepilov A.V., CHerdanceva T.M., Myadelec M.N., Lazarev A.F., Lazarev A.F., Taranina T.S., Samujlenkova O.V., Ragulina V.D. Rak shchitovidnoj zhelezy i metody ego immunogistohimicheskoy diagnostiki. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10(10): 1911-1917. (In Russ.)].
54. Патент РФ на изобретение № 2546011/ 10.04.2015. Бюл. № 10. Олиферова О.С., Кналян С.В., Трынов Н.Н., и др. Способ диагностики высококодифференцированного рака щитовидной железы. [Patent RUS №2546011/ 10.04.2015. Byul. №10. Olif'erova OS, Knaljan SV, Trynov NN. A method for diagnosing highly differentiated thyroid cancer. (In Russ.)].
55. Берёзкина И.С., Саприна Т.В., Зима А.П. и др. Исследование галектина-3, Ki-67, убиквитина, HMGA2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в пункционном материале при узловом зобе. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2016; 12(2): 19-27. DOI: 10.14341/ket2016219-27. [Berjozkina I.S., Saprina T.V., Zima A.P., Isaeva A.V., Latipova V.N., Muhamedov M.R., Bazilevich L.R., Popov O.S., Skuratovskaja D.A., Jurova K.A., Litvinova L.C. The study of galectin-3, Ki-67, ubiquitin, HMGA2 by polymerase chain reaction in real time in the puncture specimens of nodular goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12(2): 19-27. DOI: 10.14341/ket2016219-27. (In Russ.)].
56. Берёзкина И.С., Саприна Т.В., Зима А.П. и др. Возможности традиционной и жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимической детекцией некоторых молекулярных маркеров в дооперационной диагностике высококодифференцированного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2016; 12(1): 38-45. DOI: 10.14341/ket2016138-45. [Berjozkina I.S., Saprina T.V., Zima A.P., Isaeva A.V., Latipova V.N., Muhamedov M.R., Bazilevich L.R., Popov O.S., Kasojan K.T., Brynova O.V., Brazovskaya N.G. Possibilities traditional and liquid-based cytology combined with immunocytochemical detection of some molecular markers in the preoperative diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12(1): 38-45. DOI: 10.14341/ket2016138-45. (In Russ.)].
57. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Зарайский М.И. и др. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы – дополнительный маркер стратификации риска. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2014; 10(3): 36-40. DOI: 10.14341/ket2014336-40. [Semyonov D.U., Boriskova M.E., Zaraisky M.I., Farafonova U.V., Bikov M.A. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma – additional marker of risk stratification. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014; 10(3): 36-40. DOI: 10.14341/ket2014336-40. (In Russ.)].
58. Vuong H.G., Duong U.N., Altibi A.M. et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2017; 6(3): 8-17. DOI: 10.1530/EC-17-0010.
59. Якушина В.Д., Лернер Л.В., Казубская Т.П. и др. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2016; 12(2): 55-64. DOI: 10.14341/ket2016255-64 [Yakushina V.D., Lerner L.V., Kazubskaya T.P., Kondrat'ieva T.T., Subramanian S., Lavrov A.V. Molecular genetics of follicular cell thyroid carcinoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12(2): 55-64. DOI: 10.14341/ket2016255-64. (In Russ.)].
60. Najafzadeh M., Marra C.A., Lynd L.D. et al. Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer. *Value Health*. 2012; 15: 1005-1013.

Поступила / Received 29.01.2018

Принята в печать / Accepted 01.03.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Абдрашитова Аделя Тафкильевна; тел.: 8(902) 110-77-73; e-mail: adelia-79@yandex.ru; Россия, 414050, г. Астрахань, ул. Вахитова, д.52.

**Corresponding author:** Adelya T. Abdrashitova; tel.: 8(902) 110-77-73, e-mail: adelia-79@yandex.ru; 52, Vakhitov str., Astrakhan, Russia, 414050.