

В.Г. СТЕПАНОВ, Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, Л.А. ТИМОФЕЕВА

ОСТЕОКАЛЬЦИФИКАТЫ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, узловой зоб, рак щитовидной железы, кальцификация.

Согласно данным мировой статистики, при выполнении УЗИ щитовидной железы кальцификаты выявляются в 20–33% узлов различного строения. В последние годы наблюдается резкий рост количества публикаций, посвященных оценке этого явления, что является основанием для их изучения и разработки своего подхода.

Цель – обобщение и систематизация имеющихся в доступных научных российских и зарубежных изданиях материалов об особенностях строения и распределения кальцификатов в узловых образованиях щитовидной железы и о возможностях ультразвукового исследования в их выявлении и идентификации с позиции онкологического риска.

Материалы и методы. Для достижения цели использованы методы сравнения, обобщения, анализа, синтеза, группировок классификаций и систематизации данных, содержащихся в публикациях отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Кальцификаты щитовидной железы ранее редко выявляли на этапе дооперационного обследования пациентов. С широким внедрением в практику УЗИ такие «находки» стали частыми. Несмотря на большое число пациентов с кальцификатами щитовидной железы, попытки серьезно проанализировать и систематизировать этот ультразвуковой признак не предпринимались, хотя часть ученых считает их предикторами рака щитовидной железы. Попытки серьезного изучения состава кальцификатов в различных узлах щитовидной железы единичны, они пока не дали практического результата. Разделение кальцийсодержащих депозитов в узлах щитовидной железы на микрокальцификаты и макрокальцификаты значительно повысило диагностический вес первой группы, что обусловило главенствующее место признака «микрокальцификаты» при папиллярном раке щитовидной железы. В отношении макрокальцификатов единое мнение отсутствует. Различные варианты их строения и длительность формирования пока не позволяют адекватно систематизировать их с позиции прогнозирования диагноза.

Выводы. Согласно мнению большинства авторов рассмотренных источников, кальцийсодержащие депозиты в узлах щитовидной железы свидетельствуют о тяжелой необратимой перестройке тканей с утратой способности регулировать минеральный обмен. С помощью УЗИ можно не только получить описательную картину кальцификатов, но и отследить их изменение со временем.

Введение. В 2013 г. вышел номер журнала «Thyroid International», в котором было представлено современное на то время видение польских исследователей проблемы очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) [3]. В череде новаторских мыслей было указано, что «...к ультразвуковым признакам, подозрительным на злокачественность, относятся: микрокальцинаты, особенно интранодулярные...» [3]. При этом авторы указывали, что кальцификация в доброкачественных узлах ЩЖ отсутствует. Тогда с позиции мнемоники для запоминания ультразвуковых признаков, характерных для злокачественности (CODE, HELM, AL), было закреплено мнение, что кальцификация является одним из наиболее достоверных признаков злокачественности узлов ЩЖ. Однако такой упрощенный подход не нашел подтверждения в клинической практике. Мировая статистика свидетельствует о том, что при выполнении УЗИ кальцификаты выявляются в 20–33% узлов ЩЖ различного строения. Несмотря на накопившийся большой фактический материал, оценка этого явления в узлах ЩЖ специалистами лучевой диагностики ранее была явно недостаточной. Однако за последние десять лет отмечается

резкий рост числа публикаций, посвященных данной тематике, что является основанием для их изучения и разработки своего подхода.

Цель – обобщение и систематизация имеющихся в доступных научных российских и зарубежных изданиях материалов об особенностях строения и распределения кальцификатов в узловых образованиях ЩЖ и о возможностях ультразвукового исследования в их выявлении и идентификации с позиции онкологического риска.

Материалы и методы. Для достижения цели использованы методы сравнения, обобщения, анализа, синтеза, группировки классификаций и систематизации данных, содержащихся в публикациях отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Согласно мировым данным, количество пациентов с кальцификатами различного размера в узлах ЩЖ значительно превосходит число пациентов с различными опухолями ЩЖ [21]. Кальцификаты обнаруживаются в 95% узлов ЩЖ с помощью микроскопии в поляризованном свете, тогда как только в 12% случаев описываются при первичном патоморфологическом исследовании [16], еще меньше кальцификатов описывается при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) [6, 47]. Обнаружение их часто игнорируется клиницистами как случайная находка, не имеющая большого значения ввиду малых размеров, невозможности морфологической идентификации и неопределенности прогностической оценки. При анализе УЗИ изображений кальцификаты выглядят как гиперэхогенные структуры, которые могут иметь акустическую тень [30]. Частота кальцификации по данным УЗИ в доброкачественных узлах составляет до 20%, при раке ЩЖ – до 40% [9], таким образом, частота выявления злокачественного процесса в узлах ЩЖ, содержащих кальцификаты, выше, чем в узлах ЩЖ без кальцификации. Считается, что в случаях кальцификации в солитарном узле риск малигнизации очень высок и операция должна быть рекомендована независимо от результатов цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии.

Отложения кальцийсодержащих минералов (эктопические кальцификаты) могут быть в любом органе и любой части тела человека. Изолированные и инкрустированные кальцификации в мягких тканях встречаются очень часто и выявляются в 79% патоморфологических исследований [22]. По мнению ученых, наличие кальцификации свидетельствует о нарушении регуляции гомеостаза различных тканей. Научная информация о структуре и элементном составе этих кальцийсодержащих отложений в тканях человеческого организма (депозитов) очень скудна. Кристаллы солей кальция в отложениях, как правило, имеют наноразмеры, а поэтому они рентгеноаморфны и в большинстве случаев не выявляются при применении методов лучевой диагностики. Также практически не изучены специфические кристаллохимические характеристики депозитов в узлах ЩЖ в связи с различными вариантами патологии. До сих пор нет четкой и обоснованной классификации минеральных отложений в узлах ЩЖ. Чаще всего их классифицируют по размерам и другим ультразвуковым, достаточно субъективным, параметрам.

Основным компонентом кальцификатов в злокачественных новообразованиях ЩЖ является нанокристаллический дефектный аморфный фосфат кальция со значительной долей карбонатных замещений в решетке. В отличие от фосфата обнаружение в составе кальцификатов ЩЖ оксалата кальция не имеет привязки к какой-либо определенной патологии ЩЖ. С.Н. Данильченко

с соавт. установили, что минерализованный материал кальцийсодержащих депозитов в ЩЖ представляет собой частицы различного размера неопределенной (произвольной) формы чаще всего с признаками хрупкого излома по краям [4]. При микроскопии (при большом увеличении) в зонах изломов определяется пористость (губчатость) структуры депозитов. Также встречаются и крупные частицы (больше в поверхностных зонах узлов ЩЖ), представляющие собой подобие слепка с поверхности мягких тканей ЩЖ и повторяющие их форму. Оседающий в тканях минерал образует твердую оболочку с поверхностью узла, толщина такой «скорлупы» имеет размер 5–10 мкм. Оценка кристаллографической ориентировки минерала указывает на ее определенную упорядоченность, что говорит о длительности процесса (даже при злокачественном росте).

Одним из факторов, который повлиял на то, что вариант трактовки УЗИ польских авторов [3] не нашел широкой поддержки в мире, явилось то, что их статья была опубликована через 4 года после выхода в свет эпохальной работы о системе TIRADS [20], явившейся своеобразным показателем возросшего авторитета латиноамериканской школы специалистов лучевой диагностики. Тем более, что после этого в мире стали как грибы появляться национальные версии систем TIRADS [10, 51]. Только в США их было оформлено три [15, 34, 46]. В России после неоправданно длительного периода выжидания и оценки международных систем, а также накопления фактических собственных данных [1] были созданы несколько систем. Первой была система TLA [5], нацеленная на конкретное решение вопроса о необходимости цитологического исследования. Позднее появилась версия российской TI-RADS [2], которую почему-то не приняли в Российской эндокринной ассоциации, а предпочли ей европейскую систему стратификации рисков рака ЩЖ [41], которую критикуют во всем мире, считая одним из самых неудачных вариантов.

Однако при всем многообразии указанных систем упоминание о кальцификации узлов ЩЖ является одним из краеугольных камней описания ультразвуковой картины, акцентирующей внимание на вероятности онкопатологии ЩЖ. Варианты трактовки выявленных кальцификатов вариативны и в значительной степени субъективны. В основном специалисты УЗИ делят их на макрокальцификаты и микрокальцификаты. Данная градация по ряду моментов является принципиальной, но в то же время есть разночтения и неопределенность в оценках.

Первым вариантом кальцификатов узлов ЩЖ являются микрокальцификаты. Это наиболее обсуждаемое проявление кальцификации узлов ЩЖ. В отношении верхнего порога размеров микрокальцификатов единого мнения нет. Z. Gao et al. считают, что микрокальцинаты – это гиперэхогенные очаги диаметром менее 2 мм [13]. По вероятности выявления они выделяют три группы: с максимальными диаметрами $\leq 2,0$ мм, $\leq 1,0$ мм и $\leq 0,5$ мм, из которых $\leq 1,0$ мм является эталонным. S.J. Mandel и J.E. Langer описывают микрокальцификаты как маленькие гиперэхогенные точки до 1 мм [32]. Вариативность оценки их присутствия в паттерне низка [48], поскольку их видят практически все специалисты, у которых имеется определенное разрешение ультразвукового аппарата. Наличие микрокальцификатов рассматривается как частый достоверный признак некоторых видов рака ЩЖ, в первую очередь папиллярного. По данным исследований M.L. Khoo et al., в 86–95% случаев они характерны для папиллярного рака ЩЖ [21]. S. Takashima et al. оценили значение микрокальцификатов в 259 узлах, сравнив ультразвуковую картину и данные морфологического исследования [44]. Из всех

ультразвуковых признаков микрокальцификаты имели наибольшую точность (76%), специфичность (93%) и положительный предсказательный результат (70%) в выявлении рака ЩЖ, но чувствительность этого признака была низкой (36%).

Часть специалистов считает их скоплением псаммомных телец. Считается, что псаммомные тельца свойственны для папиллярного рака ЩЖ, они представляют собой круглые и пластинчатые кальцификации, которые не поляризуются на свету и под действием ультразвука. Псаммомные тельца состоят из аморфного карбонатного фосфата кальция и имеют концентрические и пластинчатые структуры с периферической исчерченностью, что говорит о медленном процессе отложения солей кальция. Основными обнаруженными элементами в псаммомных тельцах ЩЖ являются Ca, P, Mg, Na, Fe и Zn [11].

Однако часть авторов считает, что кальцийсодержащие отложения могут быть соотнесены не только с псаммомными тельцами, но и со стромальным кальцинозом и/или даже с эктопическим костеобразованием [7]. Однако в отличие от папиллярного рака ЩЖ диагностический потенциал микрокальцификации при фолликулярном варианте рака ЩЖ остается неясным, а скорее всего ничтожным. Zheng Yi et al. считают, что ультразвуковым паттерне микрокальцификаты наряду с гипозоженностью и неровными краями узла ЩЖ являются критериальными индикаторами злокачественного процесса [52]. Микрокальцификаты, как правило, не дают акустическую тень, что сразу создает сомнение в термине кальцификат (отложение солей кальция). Считается, что из-за очень небольшого размера микрокальцификатов они не отражают ультразвуковой луч достаточно, чтобы вызвать дистальное акустическое затенение, что отличает их от макрокальцификатов. Часть специалистов считает, что приравнивание «микрокальциноза» к псаммомным тельцам является неверным [15, 43], так как и в доброкачественных узлах, и при диффузном токсическом зобе в ЩЖ обнаруживаются множественные точечные гиперэхогенные очаги [31], что плохо коррелирует с мнением о псаммоматозном происхождении микрокальцификатов [8]. Поэтому нет неопровержимых оснований считать, что истинные микрокальцификаты (псаммоматозные кальцинаты) является маркерами рака ЩЖ, так как обнаруживаются с большой частотой в доброкачественных, обычно заполненных коллоидами узлах [28]. Упрощенный подход к микрокальцификатам, как к маркерам рака ЩЖ, сегодня отвергнут, во многих работах приводятся и другие варианты патологий ЩЖ, сопровождающиеся формированием кальцийсодержащих депозитов [22, 53].

Часть авторов к микрокальцификатам относит гиперэхогенные артефакты с эффектом хвоста кометы. Такие артефакты представляют собой концентрированный коллоид, который присутствует в доброкачественных кистозных узлах ЩЖ. Кальцификаты внутри коллоида фолликулов ЩЖ при микроскопии в поляризованном свете представляют собой двулучепреломляющие кристаллы оксалата кальция [39], которые обнаруживаются только в ЩЖ человека [38]. Их наличие в узлах ЩЖ с кистозными компонентами в высокой степени свидетельствуют о доброкачественности, принято считать, что такие точечные гиперэхогенные очаги с артефактами «хвоста кометы» помогают отличить доброкачественные узлы ЩЖ от злокачественных. Однако выявление подобных артефактов в солидном компоненте узлов ЩЖ, по мнению H. Wu et al., нельзя считать абсолютным признаком доброкачественности [49]. Анализ частоты «коллоидной» кальцификации между группами патоморфологических препаратов «Опухоль» и «Не опухоль» установил, что разница несущественна, отсутствуют отличия

по составу и количеству кристаллов, а также по фенотипу тироцитов. Также отсутствует связь между числом коллоидных обызвествлений в ЩЖ и возрастом пациентов.

Вторым вариантом кальцификатов ЩЖ считаются грубые и плотные макрокальцификаты размером более 2 мм (верхнего предела нет), дающие акустическую тень. К их числу относятся изолированные макрокальцификаты – полностью кальцинированные узлы ЩЖ с полной задней акустической тенью. Из-за плотной тени, возникающей на переднем контуре, в таком узле невозможно идентифицировать особенности тканевого компонента внутри [35]. При рентгендифракционном исследовании установлено, что большинство макрокальцинатов ЩЖ состоят из гидроксиапатита. Макрокальцификаты, как правило, выявляют в зонах фиброза и в узлах ЩЖ с дистрофическими и дегенеративными изменениями [33]. В отличие от микрокальцификатов, которые принято считать классическим признаком злокачественных опухолей ЩЖ, грубый кальциноз принято считать признаком доброкачественности длительно существующих коллоидных узлов ЩЖ. Однако наличие изолированных макрокальцификатов рассматривается большинством диагностических систем как часть стратификации риска узлов ЩЖ.

Основанием для этого является то, что ни один макрокальцификат не может не пройти стадию микрокальцификата. Макрокальцификаты ЩЖ регистрируются как гиперэхогенные очаги с задней акустической тенью, для них разработаны несколько градаций. G. Russ et al. предложили делить их на внутриузловые, изолированные и краевые макрокальцификаты [40]. M.C. Frates классифицировал их иначе: точечные, грубые и изолированные по краю узла [12]. Анализ данных 1985 пациентов с узлами ЩЖ позволил ему утверждать, что наличие грубых и краевых кальцификатов увеличивает вероятность рака ЩЖ почти в 2 раза, а выявление точечных кальцификатов увеличивает вероятность обнаружения рака ЩЖ почти в 3 раза. В.К. Kim et al. считают, что макрокальцификаты ЩЖ бывают кольцевидными, серповидными, внутриузловыми, а также существует подтип кальцифицированного пятна [23]. К. Kobayashi et al. разделили макрокальцификаты на крапчатые, фрагментарные, массивные и eggshell («яичная скорлупа») [26]. E.J. Ha et al. предложили классифицировать макрокальцинаты как неполные (толстые и периферические кальцификаты менее чем в 50% поверхности узла), полные (толстые и периферические кальцификаты более чем в 50% поверхности) и краевые (утолщение размером менее 0,5 мм с окружностью больше 50%) [18]. W. Paik et al. разделили изолированные макрокальцификаты на центральные и краевые [36]. Центральная кальцификация была определена как кальцифицированный узел с внутриузловым макрокальцификатом, расположенным в его центре. Центральные обызвествления могут быть полными (компактные цельные обызвествления) или частичными (грубые частичные обызвествления с очевидным некальцинированным компонентом мягких тканей внутри обызвествленного узла). Исследователи не нашли существенной разницы в частоте злокачественных опухолей между полными и частичными центральными кальцификациями ($P = 0,999$). Y. Li et al., оценивая эффективность и безопасность радиочастотной абляции в лечении кальцифицированных доброкачественных узлов ЩЖ, разделили их на две группы: группу точечных эхогенных очагов и группу макрокальцификатов [29]. Кроме того, вторая группа была дополнительно разделена на подгруппы с «сильной кальцинацией» и «слабой кальцинацией» на основе их морфологических характеристик.

Говоря о высокой вероятности злокачественности узлов ЩЖ различного строения, специалисты отмечают, что комбинация микрокальцификатов и макрокальцификатов в сочетании с другими признаками могут с высокой долей вероятности свидетельствовать о злокачественном процессе [24, 37]. A. Gürsoy et al. считают, что наличие в узле ЩЖ макрокальцификатов, окруженных по периферии микрокальцификатами, может свидетельствовать о некрозе центральной зоны и об образовании псаммомных телец на периферии, что характерно для злокачественных новообразований [17].

Третий тип кальцификации – периферическая или краевая («яичная скорлупа»). Термином «периферическая (ободковая) кальцификация» обозначается полное или неполное криволинейное обызвествление. При изучении микроструктуры данного типа кальцификации выявляются агрегированные мелкие сферы разного размера с внутренней радиальной структурой. Данный тип обызвествления ранее считали признаком доброкачественности узлов ЩЖ. В частности, D.T. Ginat et al. утверждают, что периферическая кальцификация наряду с чисто кистозным строением узла ЩЖ является статистически значимым показателем доброкачественности [14]. Однако последние публикации говорят, что такие кальцификаты могут быть и в злокачественных опухолях [42]. Особенно неблагоприятным признаком считается прерывистая кальцификация, говорящая о вероятном инвазивном росте [45].

T.-Ch.Kuo et al. изучили 189 фолликулярных опухолей ЩЖ на наличие кальцификатов, которые были обнаружены в 21 узле, в том числе 13 макрокальцификатов, 6 кальцификатов яичной скорлупы и 2 случая микрокальцификации [27]. На основании сравнительного изучения морфологических препаратов и протоколов УЗИ они пришли к выводу, что наличие кальцификации в ультразвуковом паттерне является независимым фактором для прогнозирования фолликулярного рака и позволяет отличить рак от аденомы. Но большинство ученых утверждает, что кальцификация не является достоверным дифференциальным признаком при фолликулярных опухолях ЩЖ. По данным J. Guerlain et al., не существует статистической корреляции между различными типами кальцификации и статусом опухоли [16]. Поэтому, говоря значении факта наличия кальцификата в выявлении опухолей ЩЖ, они указывают на высокую специфичность (100%), но плохую чувствительность (44%).

Существующие ультразвуковые системы стратификации риска рака ЩЖ в своем большинстве содержат признак «кальцификация», хотя оценка его неоднозначна. В частности, изолированные макрокальцификаты классифицируются как промежуточные подозрительные узлы в K-TIRADS [10] и как умеренно подозрительные узлы в ACR TI-RADS [15,46].

J. Yang et al. [50], изучая диагностическую эффективность шести ультразвуковых систем стратификации риска (ATASPS, AACE/ACE/AME, K-TIRADS, EU-TIRADS, ACR-TIRADS и C-TIRADS) при фолликулярных новообразованиях ЩЖ, установили, что в случаях фолликулярного рака и аденом не было существенных различий ($P = 0,936$) по ультразвуковому признаку «кальцификация» [50]. Частота малигнизации узлов ЩЖ с микрокальцинозом была (21,43%) чуть выше, чем с макрокальцинозом (18,01%), при этом не было выявлено существенной разницы в типе кальцификации в опухолях. Согласно ATA, макрокальцификаты являются критерием доброкачественности [25], тогда как микрокальцификаты в солидном гипоехогенном узле (или в солидном гипоехогенном компоненте частично кистозного узла) относятся к высокому риску малигнизации (оценочный риск малигнизации > 70–90%) [19].

Система сонографических паттернов Американской ассоциации щитовидной железы (ATASPS) описывает пять уровней подозрения на злокачественность, основанных на сонографическом появлении узла ЩЖ. Изолированные кальцификации, включенные в ATASPS, находятся в солидных гипоехогенных узлах высокого подозрения (HS) и включают как микрокальцификаты, так и периферические прерывистые кальцификации с экструзией мягких тканей. Негипоехогенные узлы ЩЖ с этими и другими паттернами кальцификации, которые определяются как кальцификация без высокого подозрения (NHSC), не поддаются классификации с помощью ATASPS. Макрокальцификаты составляют большинство NHSC, и они не изменяют ожидаемый риск злокачественности ATASPS, основанный на особенностях В-режима.

Выводы. Большинство публикаций говорят о том, что кальцийсодержащие депозиты в узлах ЩЖ свидетельствуют о тяжелой необратимой перестройке тканей с утратой способности регулировать минеральный обмен. УЗИ позволяет не только выявлять кальцификаты узлов ЩЖ, начиная с 1-2 мм, но и фиксировать особенности их распределения. В опухолях ЩЖ кальцификация является одним из наиболее весомых признаков, но и в них она может иметь различную выраженность и трактовку. Еще не найдены объяснения различиям в минеральном составе различных кальцификатов ЩЖ, хотя они, несомненно, существуют. Будучи неинвазивным методом, УЗИ дает возможности не только давать описательную картину кальцификатов, но и отслеживать их изменение со временем.

Литература

1. Возможности ультразвукового метода исследования в ранней диагностике рака щитовидной железы / А.М. Шулушко, В.И. Семиков, А.Р. Паталова и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 38–44.
2. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы. Методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики / Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, Н.В. Заболотская и др. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2020. 56 с.
3. Левински А., Адамчевски З. Узловой зоб, подозрительный на злокачественность // *Thyroid International*. 2013. № 1. С. 1–18.
4. Структура и морфология нанокристаллических кальцификатов щитовидной железы / С.Н. Данильченко, А.С. Станиславов, В.Н. Кузнецов и др. // Журнал нано-та електронної фізики. 2016. Т. 8, № 1, 01031(6pp).
5. Тимофеева Л.А., Шубин Л.Б. Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 1. С. 48–56. DOI: 10.21569/222274152019914856.
6. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В.П. Харченко, П.М. Котляров, М.С. Могутов и др. М.: Видар-М, 2007. 232 с.
7. Bai Y., Zhou G., Nakamura M. et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.*, 2009, vol. 22(7), pp. 887–894. DOI: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.
8. Bilici S., Yigit O., Onur F. et al. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol.*, 2017, vol. 38, pp. 608–613.
9. Chen G., Zhu X.Q., Zou X. et al. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res.*, 2009, vol. 42(3), pp. 137–142. DOI: 10.1159/000196506.
10. Clinical Application of the 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TI-RADS)]. *J Korean Soc Radiol.*, 2023, vol. 84(1), pp. 92–109. DOI: 10.3348/jksr.2022.0158.
11. De Santis S., Sotgiu G., Crescenzi A. et al. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. *J Pharm Biomed Anal.*, 2020, vol. 190, 113534. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113534. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32841781.
12. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M. et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006, vol. 91(9), pp. 3411–3417. DOI: 10.1210/jc.2006-0690. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835280.

13. Gao Z., Lu Q., Yan J. Value of differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in benign and malignant thyroid nodules with microcalcification. *Oncol Lett.*, 2019, vol. 17(5), pp. 4545–4549.
14. Ginat D.T., Butani D., Giampoli E.J. et al. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q*, 2010, vol. 26, pp. 171–178.
15. Grant E.G., Tessler F.N., Hoang J.K. et al. Thyroid ultrasound reporting Lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2015, vol. 12, pp. 1272–1279.
16. Guerlain J., Perie S., Lefevre M. et al. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(10), e0224138. DOI: 10.1371/journal.pone.0224138.
17. Gürsoy A., Erdoğan M.F. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art. *Thyroid International*, 2012, no. 3, pp. 3–14.
18. Ha E.J., Baek J.H., Lee J.H. et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol.*, 2014, vol. 24(6), pp. 1403–1409. DOI: 10.1007/s00330-014-3123-z.
19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*, 2016, vol. 26(1), pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
20. Horvath E., Majlis S., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94(5), pp. 1748–1751.
21. Khoo M.C., Asa S.L., Witterick I.J., Freeman J.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *HEAD and NECK*, 2002, vol. 24, I.7, pp. 651–655.
22. Kim B.K., Choi Y.S., Kwon H.J. et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 155–160. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0294.
23. Kim B.K., Lee E.M., Kim J.H. et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97(41), e12675. DOI: 10.1097/MD.00000000000012675.
24. Kim B.M., Kim M.J., Kim E.K. et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1425–1430.
25. Kobaly K., Kim C.S., Langer J.E., Mandel S.J. Macrocalcifications Do Not Alter Malignancy Risk Within the American Thyroid Association Sonographic Pattern System When Present in Non-High Suspicion Thyroid Nodules. *Thyroid.*, 2021, vol. 31(10), pp. 1542–1548. DOI: 10.1089/thy.2021.0140. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34314256.
26. Kobayashi K., Fujimoto T., Ota H. et al. Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. *Ultrasound Int Open.*, 2018, vol. 4(2), pp. e45–e51. DOI: 10.1055/a-0591-6070.
27. Kuo T.-Ch., Wu M.-H., Chen K.-Y. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian Journal of Surgery*, 2020, vol. 43, iss. 1, pp. 339–346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>.
28. Lee J., Lee S.Y., Cha S.H. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid.*, 2013, vol. 23(9), pp. 1106–1112. DOI: 10.1089/thy.2012.0406. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23311668.
29. Li Y., He H., Li W. et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for calcified benign thyroid nodules: results of over 5 years' follow-up. *BMC Med Imaging*, 2022, vol. 22(1), p. 75. DOI: 10.1186/s12880-022-00795-5. PMID: 35459125; PMCID: PMC9027040.
30. Lu Z., Mu Y., Zhu H. et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules. *World J Surg.*, 2011, vol. 35(1), pp. 122–127. DOI: 10.1007/s00268-010-0827-3.
31. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y. et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.
32. Mandel S.J., Langer J.E. Ultrasound of Nodular Thyroid Enlargement. In: Baskin H.J., Duick D.S., Levine R.A., eds. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Springer, New York, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4785-6_7.
33. Mathonnet M., Dessombz A., Bazin D. et al. Chemical diversity of calcifications in thyroid and hypothetical link to disease. *Comptes Rendus Chimie*, 2016, vol. 19, pp. 1672–1678.
34. Middleton W.D., Teefey S.A., Reading C.C. et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association guidelines. *AJR Am J Roentgenol.*, 2018, vol. 210, pp. 1148–1154.
35. Na D.G., Kim D.S., Kim S.J. et al. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35, pp. 212–219.
36. Paik W., Na D.G., Gwon H.Y., Kim J. CT features of thyroid nodules with isolated macrocalcifications detected by ultrasonography. *Ultrasonography*, 2020, vol. 39(2), pp. 130–136. DOI: 10.14366/usg.19045. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31962383; PMCID: PMC7065983.

37. Reading C.C., Charboneau J.W., Hay I.D., Sebo T.J. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q*, 2005, vol. 21(3), pp. 157–165. DOI: 10.1097/01.ruq.000017-4750.27010.68. PMID: 16096611.
38. Reid J.D., Choi C.H., Oldroyd N.O. Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance. *Am J Clin Pathol.*, 1987, vol. 87(4), pp. 443–454. DOI: 10.1093/ajcp/87.4.443. PMID: 2435146.
39. Richter M.N., McCarty K.S. Anisotropic crystals in the human thyroid gland. *Am J Pathol.* 1954 May-Jun;30(3):545-53. PMID: 13158527; PMCID: PMC1942528.
40. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*, 2017, vol. 6(5), pp. 225–237. DOI: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
41. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35(1), pp. 25–38. DOI: 10.14366/usg.15027.
42. Shin H.S., Na D.G., Paik W. et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules with Macrocalcification and Rim Calcification Based on Ultrasound Patterns. *Korean J Radiol.*, 2021, vol. 22(4), pp. 663–671. DOI: 10.3348/kjr.2020.0381. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33660454; PMCID: PMC8005340.
43. Tahvildari A.M., Pan L., Kong C.S., Desser T. Sonographic-pathologic correlation for punctate echogenic reflectors in papillary thyroid carcinoma: what are they? *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35, pp. 1645–1652.
44. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound.*, 1995, vol. 23(3), pp. 179–184. DOI: 10.1002/jcu.1870230306. PMID: 7730464.
45. Taki S., Terahata S., Yamashita R. et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging.*, 2004, vol. 28, pp. 368–371.
46. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2017, vol. 14, pp. 587–595.
47. Timofeeva L.A., Sencha E.A., Aleksandrov Yu.K. et al. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 131–145.
48. Wienke J.R., Chong W.K., Fielding J.R. et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.*, 2003, vol. 22(10), pp. 1027–1031. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1027.
49. Wu H., Zhang B., Li J. et al. Echogenic foci with comet-tail artifact in resected thyroid nodules: Not an absolute predictor of benign disease. *PLoS One*, 2018, vol. 13, e0191505. DOI: 10.1371/journal.pone.0191505.
50. Yang J., Sun Y., Li X. et al. Diagnostic performance of six ultrasound-based risk stratification systems in thyroid follicular neoplasm: A retrospective multi-center study. *Front Oncol.*, 2022, vol. 20, p. 12, 1013410. DOI: 10.3389/fonc.2022.1013410. PMID: 36338713; PMCID: PMC9632336.
51. Yoon S.J., Na D.G., Gwon H.Y. et al. Similarities and differences between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213, W76–W84.
52. Zheng Yi, Xu Shangyan, Zheng Zhan et al. Ultrasonic Classification of Multicategory Thyroid Nodules Based on Logistic Regression. *Ultrasound Quarterly*, 2020, vol. 36(2), pp. 146–157. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000453.
53. Zhou J., Yin L., Wei X. et al. Superficial Organ and Vascular Ultrasound Group of the Society of Ultrasound in Medicine of the Chinese Medical Association; Chinese Artificial Intelligence Alliance for Thyroid and Breast Ultrasound. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70(2), pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827126.

СТЕПАНОВ ВЛАДИМИР ГЕННАДЬЕВИЧ – министр, Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (medicin_prm@car.ru).

АЛЕКСАНДРОВ ЮРИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (yuka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

Vladimir G. STEPANOV, Yuri K. ALEKSANDROV, Lyunov A. TIMOFEEVA

OSTEOCALCIFICATIONS OF THYROID NODULES

Key words: ultrasound examination, nodular goiter, thyroid cancer, calcification.

According to the world statistics, when performing thyroid ultrasound, calcifications are detected in 20-33% of nodules of various structures. In recent years, there has been a sharp increase in the number of publications devoted to the assessment of this phenomenon, which is the basis for their study and development of their own approach.

The aim is to generalize and systematize the materials available in available scientific Russian and foreign publications on the features of the structure and distribution of calcifications in nodular thyroid formations and on the opportunities of ultrasound examination in their detection and identification from the position of oncological risk.

Materials and methods. To achieve the aim, methods of comparison, generalization, analysis, synthesis, grouping of classifications and systematization of data contained in publications of domestic and foreign authors were used.

Results. Thyroid calcifications were previously rarely detected at the stage of preoperative examination of patients. With the widespread introduction of ultrasound into practice, such "findings" have become frequent. Despite a large number of patients with thyroid calcifications, attempts have not been made to seriously analyze and systematize this ultrasound sign, although some scientists consider them predictors of thyroid cancer. Attempts to seriously study the composition of calcifications in various nodules of the thyroid gland are occasional; they have not yielded practical results yet. Separation of calcium-containing deposits in thyroid nodules into microcalcifications and macrocalcifications significantly increased the diagnostic weight of the first group, which caused the predominant place of the sign "microcalcifications" in papillary thyroid cancer. There is no consensus on macrocalcifications. Various variants of their structure and the duration of their formation do not yet allow them to be adequately systematized from the perspective of predicting the diagnosis.

Conclusions. According to the majority of the authors of the sources studied, calcium-containing deposits in the nodules of the thyroid gland indicate a severe irreversible restructuring of tissues with loss of their ability to regulate mineral metabolism. With the help of ultrasound, it is possible to not only get a descriptive presentation of calcifications, but to track their change over time as well.

References

1. Shulutko A.M., Semikov V.I., Patalova A.R. et al. *Vozможnosti ul'trazvukovogo metoda issledovaniya v rannei diagnostike raka shhitovidnoi zhelezy* [Possibilities of Ultrasound Method of Research in Early Diagnostics of Thyroid Carcinoma]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*, 2017, vol. 176, no. 2, pp. 38–44.
2. Fisenko E.P., Sich Yu.P., ZabolotskaYa N.V. et al. *Klassifikatsiya TI-RADS v otsenke stepeni zlokachestvennosti uzlov shhitovidnoi zhelezy. Metodicheskoe posobie dlya vrachei ul'trazvukovoi diagnostiki* [Classification of TI-RADS in assessing the degree of malignancy of thyroid nodules. Methodical manual for doctors of ultrasound diagnostics]. Moscow, 2020, 56 p.
3. Levinski A., Adamchevski Z. *Uzlovoi zob, podozritel'nyi na zlokachestvennost'* [Nodular goiter, suspicious of malignancy]. *Thyroid International*, 2013, no. 1, pp. 1–18.
4. Danil'chenko S.N., Stanislavov A.S., Kuznecov V.N. et al. *Struktura i morfologiya nanokristallicheskih kal'tsifikatov shhitovidnoi zhelezy* [Structure and Morphology of Nanocrystalline Calcifications in Thyroid]. *Zhurnal nano-ta elektronnoi fiziki*, 2016, vol. 8, no. 1, 01031(6pp).
5. Timofeeva L.A., Shubin L.B. *Ekspertnaya otsenka stratifikatsionnoi sistemy diagnostiki uzlovoy patologii shhitovidnoi* [Expert Evaluation of Stratification System for Nodular Thyroid Pathology Diagnostics]. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 48–56. DOI: 10.21569/222274152019914856.
6. Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Mogutov M.S. et al. *Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy shhitovidnoi zhelezy* [Ultrasound diagnosis of thyroid diseases]. Moscow, Vidar-M Publ., 2007, 232 p.
7. Bai Y., Zhou G., Nakamura M. et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.*, 2009, vol. 22(7), pp. 887–894. DOI: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.
8. Bilici S., Yigit O., Onur F. et al. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol.*, 2017, vol. 38, pp. 608–613.
9. Chen G., Zhu X.Q., Zou X. et al. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res.*, 2009, vol. 42(3), pp. 137–142. DOI: 10.1159/000196506.
10. Clinical Application of the 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TI-RADS)]. *J Korean Soc Radiol.*, 2023, vol. 84(1), pp. 92–109. DOI: 10.3348/jksr.2022.0158.

11. De Santis S., Sotgiu G., Crescenzi A. et al. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. *J Pharm Biomed Anal.*, 2020, vol. 190, 113534. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113534. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32841781.
12. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M. et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006, vol. 91(9), pp. 3411–3417. DOI: 10.1210/jc.2006-0690. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835280.
13. Gao Z., Lu Q., Yan J. Value of differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in benign and malignant thyroid nodules with microcalcification. *Oncol Lett.*, 2019, vol. 17(5), pp. 4545–4549.
14. Ginat D.T., Butani D., Giampoli E.J. et al. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q*, 2010, vol. 26, pp. 171–178.
15. Grant E.G., Tessler F.N., Hoang J.K. et al. Thyroid ultrasound reporting Lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2015, vol. 12, pp. 1272–1279.
16. Guerlain J., Perie S., Lefevre M. et al. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(10), e0224138. DOI: 10.1371/journal.pone.0224138.
17. Gürsoy A., Erdoğan M.F. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art. *Thyroid International*, 2012, no. 3, pp. 3–14.
18. Ha E.J., Baek J.H., Lee J.H. et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol.*, 2014, vol. 24(6), pp. 1403–1409. DOI: 10.1007/s00330-014-3123-z.
19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*, 2016, vol. 26(1), pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
20. Horvath E., Majlis S., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94(5), pp. 1748–1751.
21. Khoo M.C., Asa S.L., Witterick I.J., Freeman J.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *HEAD and NECK*, 2002, vol. 24, I.7, pp. 651–655.
22. Kim B.K., Choi Y.S., Kwon H.J. et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 155–160. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0294.
23. Kim B.K., Lee E.M., Kim J.H. et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97(41), e12675. DOI: 10.1097/MD.00000000000012675.
24. Kim B.M., Kim M.J., Kim E.K. et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1425–1430.
25. Kobaly K., Kim C.S., Langer J.E., Mandel S.J. Macrocalcifications Do Not Alter Malignancy Risk Within the American Thyroid Association Sonographic Pattern System When Present in Non-High Suspicion Thyroid Nodules. *Thyroid.*, 2021, vol. 31(10), pp. 1542–1548. DOI: 10.1089/thy.2021.0140. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34314256.
26. Kobayashi K., Fujimoto T., Ota H. et al. Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. *Ultrasound Int Open.*, 2018, vol. 4(2), pp. e45–e51. DOI: 10.1055/a-0591-6070.
27. Kuo T.-Ch., Wu M.-H., Chen K.-Y. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian Journal of Surgery*, 2020, vol. 43, iss. 1, pp. 339–346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>.
28. Lee J., Lee S.Y., Cha S.H. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid.*, 2013, vol. 23(9), pp. 1106–1112. DOI: 10.1089/thy.2012.0406. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23311668.
29. Li Y., He H., Li W. et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for calcified benign thyroid nodules: results of over 5 years' follow-up. *BMC Med Imaging*, 2022, vol. 22(1), p. 75. DOI: 10.1186/s12880-022-00795-5. PMID: 35459125; PMCID: PMC9027040.
30. Lu Z., Mu Y., Zhu H. et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules. *World J Surg.*, 2011, vol. 35(1), pp. 122–127. DOI: 10.1007/s00268-010-0827-3.
31. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y. et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.
32. Mandel S.J., Langer J.E. Ultrasound of Nodular Thyroid Enlargement. In: Baskin H.J., Duick D.S., Levine R.A., eds. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Springer, New York, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4785-6_7.
33. Mathonnet M., Dessombz A., Bazin D. et al. Chemical diversity of calcifications in thyroid and hypothetical link to disease. *Comptes Rendus Chimie*, 2016, vol. 19, PP. 1672–1678.
34. Middleton W.D., Teefey S.A., Reading C.C. et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association guidelines. *AJR Am J Roentgenol.*, 2018, vol. 210, pp. 1148–1154.
35. Na D.G., Kim D.S., Kim S.J. et al. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35, pp. 212–219.

36. Paik W., Na D.G., Gwon H.Y., Kim J. CT features of thyroid nodules with isolated macrocalcifications detected by ultrasonography. *Ultrasonography*, 2020, vol. 39(2), pp. 130–136. DOI: 10.14366/usg.19045. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31962383; PMCID: PMC7065983.
37. Reading C.C., Charboneau J.W., Hay I.D., Sebo T.J. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q*, 2005, vol. 21(3), pp. 157–165. DOI: 10.1097/01.ruq.000017-4750.27010.68. PMID: 16096611.
38. Reid J.D., Choi C.H., Oldroyd N.O. Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance. *Am J Clin Pathol.*, 1987, vol. 87(4), pp. 443–454. DOI: 10.1093/ajcp/87.4.443. PMID: 2435146.
39. Richter M.N., McCarty K.S. Anisotropic crystals in the human thyroid gland. *Am J Pathol.* 1954 May-Jun;30(3):545-53. PMID: 13158527; PMCID: PMC1942528.
40. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*, 2017, vol. 6(5), pp. 225–237. DOI: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
41. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35(1), pp. 25–38. DOI: 10.14366/usg.15027.
42. Shin H.S., Na D.G., Paik W. et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules with Macrocalcification and Rim Calcification Based on Ultrasound Patterns. *Korean J Radiol.*, 2021, vol. 22(4), pp. 663–671. DOI: 10.3348/kjr.2020.0381. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33660454; PMCID: PMC8005340.
43. Tahvildari A.M., Pan L., Kong C.S., Desser T. Sonographic-pathologic correlation for punctate echogenic reflectors in papillary thyroid carcinoma: what are they? *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35, pp. 1645–1652.
44. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound.*, 1995, vol. 23(3), pp. 179–184. DOI: 10.1002/jcu.1870230306. PMID: 7730464.
45. Taki S., Terahata S., Yamashita R. et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging.*, 2004, vol. 28, pp. 368–371.
46. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2017, vol. 14, pp. 587–595.
47. Timofeeva L.A., Sencha E.A., Aleksandrov Yu.K. et al. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 131–145.
48. Wienke J.R., Chong W.K., Fielding J.R. et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.*, 2003, vol. 22(10), pp. 1027–1031. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1027.
49. Wu H., Zhang B., Li J. et al. Echogenic foci with comet-tail artifact in resected thyroid nodules: Not an absolute predictor of benign disease. *PLoS One*, 2018, vol. 13, e0191505. DOI: 10.1371/journal.pone.0191505.
50. Yang J., Sun Y., Li X. et al. Diagnostic performance of six ultrasound-based risk stratification systems in thyroid follicular neoplasm: A retrospective multi-center study. *Front Oncol.*, 2022, vol. 20, p. 12, 1013410. DOI: 10.3389/fonc.2022.1013410. PMID: 36338713; PMCID: PMC9632336.
51. Yoon S.J., Na D.G., Gwon H.Y. et al. Similarities and differences between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213, W76–W84.
52. Zheng Yi, Xu Shangyan, Zheng Zhan et al. Ultrasonic Classification of Multicategory Thyroid Nodules Based on Logistic Regression. *Ultrasound Quarterly*, 2020, vol. 36(2), pp. 146–157. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000453.
53. Zhou J., Yin L., Wei X. et al. Superficial Organ and Vascular Ultrasound Group of the Society of Ultrasound in Medicine of the Chinese Medical Association; Chinese Artificial Intelligence Alliance for Thyroid and Breast Ultrasound. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70(2), pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827126.

VLADIMIR G. STEPANOV – Minister, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Cheboksary (medicin_prm@cap.ru).

YURI K. ALEKSANDROV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (yka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

LYUBOV A. TIMOFEEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pro-paedeutics of Internal Diseases with a course in Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

Формат цитирования: Степанов В.Г., Александров Ю.К., Тимофеева Л.А. Остеокальцификаты узлов щитовидной железы [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 139–150. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/13>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-139-150.