

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 23	№ 2	Volume 23
--------	-----	-----------

2020

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета  
имени С. И. Георгиевского

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор  
**Н. В. Иванова**

Заместитель главного редактора  
**И. И. Фомочкина**

Ответственный секретарь  
**М. А. Плотникова**

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,  
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,  
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,  
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,  
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчнев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,  
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
nauka\_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.  
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,  
индексируются в базах РИНЦ (e\_Library.ru) и Google Scholar.  
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.  
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом  
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского  
(протокол № 5 от 28.05.2020)

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2020

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### EDITORIAL

- Стяжкина С. Н., Котова И. В., Заривчацкий М. Ф., Михайличенко В. Ю., Александров Ю. К., Бутырский А. Г.**  
ДАТЬ ПАМЯТИ НАШЕМУ УЧИТЕЛЮ – ПАТРИАРХУ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ АРИАНУ ПАВЛОВИЧУ КАЛИНИНУ .....9
- Styazhkina S. N., Kotova I. V., Zarivchackij M. F., Mihajlichenko V. Y., Aleksandrov Y. K., Butyrskii A. G.**  
A TRIBUTE TO OUR TEACHER – THE PATRIARCH OF RUSSIAN SURGICAL ENDOCRINOLOGY ARIAN PAVLOVICH KALININ .....9

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

- Белоконев В. И., Ковалева З. В., Пушкин С. Ю., Галстян Н. Э., Ларина Т. В.**  
ПОКАЗАНИЯ К ОБЪЕМУ ОПЕРАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАГРУДИННЫМ ЗОБОМ.....15
- Belokonev V. I., Kovalyova Z. V., Pushkin S. Y., Galstyan N. E., Larina T. V.**  
INDICATIONS FOR SURGERY AND TECHNICAL PECULIARITIES OF THYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH RETROSTERNAL GOITER .....15
- Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Семенов Д. Ю.**  
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО ПРИ ЭНДОВИДЕОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ .....20
- Beloshitsky M. E., Britvin T. A., Semenov D. Yu.**  
USING INDOCYANIN GREEN IN ENDOSCOPIC THYROID SURGERY. OUR FIRST EXPERIENCE .....20
- Беляков И. Е., Александров Ю. К., Пампутис С. Н., Дякив А. Д.**  
ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗОБЕ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ И МЕДИАСТИНАЛЬНОМ ЗОБЕ .....25
- Belyakov I. E., Aleksandrov Yu. K., Pamputis S. N., Dyakiv A. D., Pribytkov Yu. N.**  
THE RADIATION DIAGNOSTICS METHODS FOR THE LARGE SIZE GOITER AND MEDIASTINAL GOITER.....25
- Бликян К. М., Лукьянов С. В., Алубаев С. А., Сапронова Н. Г., Коноваленко П. В., Лукьянов Н. С.**  
ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОДИНОЧНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛЬЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....31
- Blikyan K. M., Lukyanov S. V., Alubaev S. A., Sapronova N. G., Konovalenko P. V., Lukyanov N. S.**  
CHOICE OF THE METHOD OF SURGERY IN PATIENTS WITH A SINGLE THYROID FOLLICULAR TUMOR .....31
- Борсуков А. В., Тагиль А. О.**  
ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ВАКУУМНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....36

<b>Borsukov A. V., Tagil A. O.</b> FEATURES OF FINE-NEEDLE VACUUM ASPIRATION BIOPSY UNDER ULTRASOUND CONTROL IN PATIENTS WITH FOCAL THYROID PATHOLOGY .....	36
<b>Бутырский А. Г., Михайличенко В. Ю., Дубовенко В. В., Шупта Ю. Б., Бутырская И. Б.</b> МОЖНО ЛИ ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК УЖЕ ПРИ СОНОГРАФИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? .....	42
<b>Butyrskii A. G., Mikhaylichenko V. Yu., Dubovenko V. V., Shupta Yu. B., Butyrskaya I. B.</b> CAN WE IDENTIFY HIGH DIFFERENTIATED CANCER IN THYROID ULTRASOUND IMAGING?.....	42
<b>Васильев И. А., Егоров А. В., Кондрашин С. А., Фоминых Е. В., Миронова А. В.</b> ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ИНСУЛИНОМАХ .....	48
<b>Vasilyev I. A., Egorov A. V., Kondrashin S. A., Fominyh E. V., Mironova A. V.</b> REOPERATED INSULINOMAS.....	48
<b>Гостимский А. В., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Шудаев И. Р., Селиханов Б. А.</b> ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ШЕЙНО-ЗАГРУДИННОМ ЗОБЕ .....	52
<b>Gostimsky A. V., Karpatsky I. V., Matveeva Z. S., Shudaev I. R., Selikhanov B. A.</b> DIAGNOSTIC AND CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH RETROSTERNAL GOITER .....	52
<b>Гринцов А. Г., Ахрамеев В. Б., Матийцев А. Б., Христуленко А. А., Куницкий Ю. Л.</b> ВНУТРИПОЛОСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРОСТЫХ КИСТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	59
<b>Grintsov A. G., Akhrameyev V. B., Matiytsiv A. B., Khristulenko A. A., Kunitsky Yu. L.</b> INTRA-CAVITY INTRODUCTION OF METHOTREXATE IN COMPLEX THERAPY OF THYROID CYSTS .....	59
<b>Гринцов А. Г., Ахрамеев В. Б., Матийцев А. Б., Гринцов Г. А., Христуленко А. А.</b> ФАКТОРЫ РИСКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕРЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ.....	64
<b>Greentsov A. G., Akhrameyev V. B., Matiytsiv A. B., Greentsov G. A., Khristulenko A. A.</b> RISK FACTORS OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN BENIGN THYROID DISEASES AND THEIR PREVENTION.....	64
<b>Егоров А. В., Васильев И. А., Кондрашин С. А., Гуревич Л. Е., Фоминых Е. В., Миронова А. В.</b> ТРУДНОСТИ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	69
<b>Egorov A. V., Vasilyev I. A., Kondrashin S. A., Gurevich L. E., Fominyh E. V., Mironova A. V.</b> SURGICAL MANAGEMENT OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS .....	69
<b>Котельникова Л. П., Мокина Г. Ю., Полякова Н. Г.</b> ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ.....	75
<b>Kotelnikova L. P., Mokina G. Yu., Polyakova N. G.</b> HYPOCALCEMIA AFTER PARATHYROIDECTOMY .....	75

<b>Котова И. В., Белошицкий М. Е., Игнатюк В. Г.</b> КОСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ КАК СЛЕДСТВИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	80
<b>Kotova I. V., Beloshitsky M. E., Ignatyuk V. G.</b> BONE CHANGES IN JAWS AS A RESULT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM .....	80
<b>Кравцова Т. Ю., Заривчацкий М. Ф., Лукин П. С., Блинов С. А., Бачева М. В.</b> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.....	85
<b>Kravtsova T. Yu., Zarivchatskiy M. F., Lukin P. S., Blinov S. A., Bacheva M. V.</b> THE PREVALENCE OF MODIFIABLE RISK FACTORS IN THE POPULATION AND IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITES, INCLUDING DIABETIC FOOT SYNDROME.....	85
<b>Лукьянов С. А., Сергийко С. В., Титов С. Е., Щербаков Г. О.</b> ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ BRAF НА КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	92
<b>Lukyanov S. A., Sergiyko S. V., Titov S. E., Shcherbakov G. O.</b> INFLUENCE OF BRAF MUTATION ON CLINICAL AND PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PAPILLARY THYROID CANCER.....	92
<b>Лысанюк М. В., Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А.</b> ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ .....	100
<b>Lisanyuk M. V., Romashchenko P. N., Maistrenko N. A.</b> FEATURES OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE.....	100
<b>Макаров И. В., Карпова Д. О., Иванов А. Ю., Капитонова С. А.</b> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	110
<b>Makarov I. V., Karpova D. O., Ivanov A. Yu., Kapitonova S. A.</b> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM AFTER OPERATIVE TREATMENT .....	110
<b>Макаров И. В., Прокофьева Н. А.</b> СПОСОБ ВЕРИФИКАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА .....	115
<b>Makarov I. V., Prokofieva N. A.</b> METHOD OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM VERIFICATION .....	115
<b>Макаров И. В., Галкин Р. А., Романов Р. М., Голубова В. М.</b> ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТИРЕОТОКСИКОЗА .....	119
<b>Makarov I. V., Galkin R. A., Romanov R. M., Golubova V. M.</b> INTEGRAL ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THYROTOXICOSIS.....	119
<b>Малеев Ю. В., Ромащенко П. Н., Фомин Н. Ф., Черных А. В., Криволапов Д. С., Вшивцев Д. О., Голованов Д. Н.</b> СИМУЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С УЧЕТОМ НОВЫХ ТОПОГРАФО- АНАТОМИЧЕСКИХ ДАННЫХ ШЕИ.....	124
<b>Maleev Yu. V., Romashchenko P. N., Fomin N. F., Chernykh A. V., Krivolapov D. S., Vshivtsev D. O., Golovanov D. N.</b> SIMULATION MODEL OF OPERATIONAL INTERVENTIONS TAKING INTO ACCOUNT NEW NECK TOPOGRAPHIC-ANATOMICAL DATA.....	124

<b>Меньков А. В., Меликян А. А.</b> ИНФРАКРАСНАЯ ТЕРМОМЕТРИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ ПРИ ВЫПОЛНЕНИ ТИРЕОИДЭКТОМИИ С ПОЗИЦИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА.....	133
<b>Menkov A. V., Melikyan A. A.</b> INFRARED THERMOMETRY OF PARATHYROID GLANDS DURING THYROIDECTOMY FROM THE POSITION OF PREDICTING THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM .....	133
<b>Мещеряков В. Л., Вертянкин С. В., Турлыкова И. А., Макарьин В. А., Знаменский А. А., Татарогло М. И., Царьков С. С., Иванова В. А.</b> ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОМОНИТОРИНГА ГОРТАННЫХ НЕРВОВ ПРИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ .....	138
<b>Meshcheryakov V. L., Vertyankin S. V., Turlykova I. A., Makaryin V. A., Znamensky A. A., Tataroglo M. I., Tsarkov S. S., Ivanova V. A.</b> ISSUES OF APPLICATION OF INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING OF THE LARYNX NERVES IN ENDOVideosURGICAL OPERATIVE INTERVENTIONS ON THYROID GLAND.....	138
<b>Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Керимов Э. Я., Самарин С. А.</b> КОМПРЕССИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	143
<b>Mykhaylichenko V. Yu., Karakurskov N. E., Bezrukov O. F., Kerimov E. Ya., Samarin S. A.</b> COMPRESSION SYNDROME IN THYROID PATHOLOGY.....	143
<b>Пампутис С. Н., Патрунов Ю. Н., Лопатникова Е. Н., Пампутис Д. С.</b> ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЭТАПНОЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ .....	148
<b>Pamputis S. N., Patrunov Y. N., Lopatnicova E. N., Pamputis D. S.</b> DISTANT RESULTS OF STAGE-BY-STAGE PARATHYROIDECTOMY .....	148
<b>Ромащенко П. Н., Фомин Н. Ф., Майстренко Н. А., Малеев Ю. В., Криволапов Д. С., Прыдко А. С., Вшивцев Д. О., Старчик Д. А.</b> КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ.....	155
<b>Romashchenko P. N., Fomin N. F., Maistrenko N. A., Maleev Yu. V., Krivolapov D. S., Pryadko A. S., Vshivtsev D. O., Starchik D. A.</b> CLINICAL AND ANATOMICAL RATIONALE OF MINIMALLY INVASIVE PARATHYROID SURGERY .....	155
<b>Ромащенко П. Н., Железняк И. С., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г.</b> СПОСОБ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ДЛЯ АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПРИ ПОМОЩИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	165
<b>Romashchenko P. N., Zheleznyak I. S., Maistrenko N. A., Blumina S. G.</b> METHOD FOR DESIGNING SURGICAL ACCESS FOR ADRENALECTOMY USING 3D-MODELING .....	165
<b>Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А., Бойков И. В., Криволапов Д. С., Рожникова Н. Я., Кротова Е. В., Талантов С. В., Вшивцев Д. О.</b> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ НЕОПЛАЗИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИНАМИЧЕСКОЙ ДВУХИНДИКАТОРНОЙ СЦИНТИГРАФИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	172
<b>Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Boykov I. V., Krivolapov D. S., Rozhnikova N. Ya., Krotova E. V., Talantov S. V. Vshivtsev D. O.</b> DIFFERENTIATING MALIGNANT FROM BENIGN FOLLICULAR LESIONS BY DYNAMIC TWO-INDICATOR THYROID SCINTIGRAPHY.....	172

<b>Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г., Иванов А. М.</b> ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ .....	181
---	-----

<b>Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Blumina S. G., Ivanov A. M.</b> DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SUBCLINICAL FORMS OF HORMONAL-ACTIVE ADRENAL TUMORS.....	181
--	-----

<b>Салтыкова В. Г., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н.</b> ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА УЗЛАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	187
---	-----

<b>Saltykova V. G., Aleksandrov Yu. K., Patrunov Yu. N.</b> THE SELECTION OF PATIENTS FOR MINIMALLY INVASIVE PROCEDURES ON THE THYROID NODULES.....	187
--	-----

<b>Терещенко И. В.</b> РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ, ТЕЧЕНИИ, РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	195
--	-----

<b>Tereshchenko I. V.</b> ROLE OF INFECTION IN THE ORIGIN, COURSE, RESULTS OF TREATMENT OF TOXIC GOITER .....	195
--	-----

<b>Терещенко И. В.</b> ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТФОРМИНОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2.....	201
---	-----

<b>Tereshchenko I. V.</b> HYPERLACTATEMIA IN TREATMENT OF DIABETES TYPE 2 BY METFORMIN.....	201
--	-----

#### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

#### CLINICAL OBSERVATIONS

<b>Казачков Е. Л., Сергийко С. В., Ильина Т. Е., Фоминых И. В., Воропаев Д. Д., Кошкина А. И.</b> КАРЦИНОМА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНТРАТИРЕОИДНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ .....	206
---	-----

<b>Kazachkov E. L., Sergiyko S. V., I'ina T. E., Fominykh I. V., Voropaev D. D., Koshkina A. I.</b> PARATHYROID CARCINOMA WITH INTRATHYROID LOCATION: CASE FROM PRACTICE .....	206
---	-----

<b>Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Самарин С. А., Бутырский А. Г., Древетняк А. А., Татарчук П. А., Кисляков В. В.</b> ЛИМФОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР .....	211
--	-----

<b>Mykhaulychenko V. Yu., Karakurskov N. E., Bezrukov O. F., Samarin S. A., Butyrskii A. G., Drevetnyak A. A., Tatarchuk P. A., Kislyakov V. V.</b> THYROID LYMPHOMA: SINGS, DIAGNOSIS AND TREATMENT. CLINICAL CASE AND REVIEW .....	211
---	-----

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

#### CLINICAL CASE

<b>Атаманов В. М.</b> ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ ЛУЧЕВЫХ КОСТЕЙ У БОЛЬНОЙ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1-ГО ТИПА .....	218
--	-----

<b>Atamanov V. M.</b> PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE RADIAL BONES IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR TYPE 1 TYPE .....	218
---	-----

<b>Стяжкина С. Н., Идиатуллин Р. М., Арсланов Р. Р., Исаева П. В., Низамова Г. Ф.</b> РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	223
<b>Styazhkina S. N., Idiatullin R. M., Arslanov R. R., Isaeva P. V., Nizamova G. F.</b> RARE COMPLICATION OF SURGICAL TREATMENT OF THYROID CANCER .....	223

**ОБЗОРЫ**

**REVIEWS**

<b>Стяжкина С. Н., Идиатуллин Р. М., Арсланов Р. Р., Исаева П. В., Низамова Г. Ф.</b> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	227
<b>Styazhkina S. N., Idiatullin R. M., Arslanov R. R., Isaeva P. V., Nizamova G. F.</b> MODERN METHODS OF TREATMENT OF THYROID BENIGN TUMORS .....	227

## ДАНЬ ПАМЯТИ НАШЕМУ УЧИТЕЛЮ – ПАТРИАРХУ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ АРИАНУ ПАВЛОВИЧУ КАЛИНИНУ

**Стяжкина С. Н.<sup>1</sup>, Котова И. В.<sup>2</sup>, Заривчацкий М. Ф.<sup>3</sup>, Михайличенко В. Ю.<sup>4</sup>, Александров Ю. К.<sup>5</sup>,  
Бутырский А. Г.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>БУЗ «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 426039, ул. Воткинское шоссе, 57, Ижевск, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», 129110, ул. Щ196бенкина 61/2, корпус 1, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», 614990, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия

<sup>4</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский институт», 150000, ул. Революционная, д. 5, Ярославль, Россия

**Для корреспонденции:** Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, БУЗ «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, e-mail: sstazkina064@gmail.com

**For correspondence:** Svetlana N. Styazhkina, MD, Professor, First Republican clinical hospital, e-mail: sstazkina064@gmail.com

### Information about authors:

**Styazhkina S. N.**, <https://orcid.org/0000-0002-0556-0539>

**Kotova I. V.**, <https://orcid.org/0000-0003-0407-7278>

**Zarivchackij M. F.**, <https://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

**Mihajlichenko V. Y.**, <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

**Aleksandrov Y. K.**, <http://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

**Butyrskii A. G.**, <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

### РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена выдающемуся отечественному ученому, хирургу-эндокринологу Ариану Павловичу Калинину. Доктор медицинских наук, профессор, основоположник отечественной хирургической эндокринологии, основными научными направлениями которого были – хирургия надпочечников, первичного и вторичного гиперпаратиреоза, щитовидной железы. За свою многолетнюю карьеру А.П. Калинин был автором около 800 научных работ, под его руководством выполнены 18 докторских и 43 кандидатские диссертации. Ариана Павловича считают патриархом отечественной эндокринной хирургии, он первый ввел понятие «диабетическая стопа», которое стало отдельным разделом диабетологии. А. П. Калинин являлся высококлассным хирургом и ученым, был примером для коллег по отношению к своей профессии.

**Ключевые слова:** Ариан Павлович Калинин, хирургия, эндокринология.

### A TRIBUTE TO OUR TEACHER – THE PATRIARCH OF RUSSIAN SURGICAL ENDOCRINOLOGY ARIAN PAVLOVICH KALININ

**Styazhkina S. N.<sup>1</sup>, Kotova I. V.<sup>2</sup>, Zarivchackij M. F.<sup>3</sup>, Mihajlichenko V. Y.<sup>4</sup>, Aleksandrov Y. K.<sup>5</sup>, Butyrskii A. G.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>First Republican clinical hospital, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russia

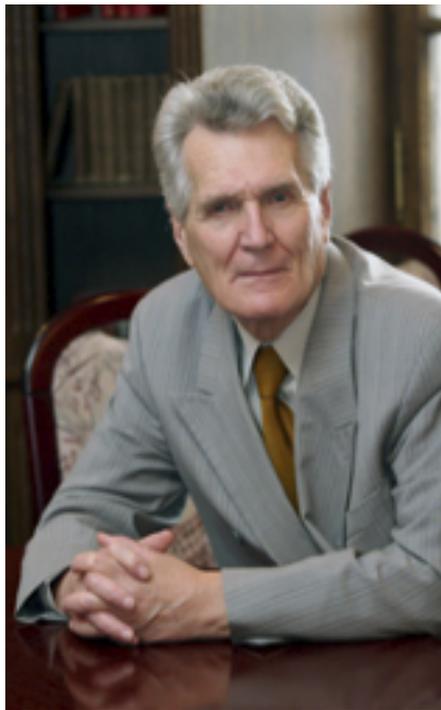
<sup>4</sup>Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>5</sup>Yaroslavl state medical Institute, Yaroslavl, Russia

### SUMMARY

This article is dedicated to the outstanding Russian scientist, endocrinologist-surgeon Arian Pavlovich Kalinin. Doctor of medical Sciences, Professor, founder of the Russian surgical endocrinology, whose main research areas were-surgery of the adrenal glands, primary and secondary hyperparathyroidism, and the thyroid gland. During his long-term career, A. P. Kalinin was the author of about 800 scientific papers, 18 doctoral and 43 PhD theses were completed under his supervision. Ariana Pavlovich is considered the Patriarch of domestic endocrine surgery, he was the first to introduce the concept of «diabetic foot», which became a separate section of diabetology. A. P. Kalinin was a high-class surgeon and scientist, was an example for colleagues in relation to their profession.

**Key words:** Arian Pavlovich Kalinin; surgery; endocrinology.



Ариан Павлович Калинин родился 1 марта 1927 года в городе Ардатов Симбирской губернии. Его отец, Павел Иванович Калинин, совмещал работу заведующего начальной школой с председателем организованного им колхоза, а мама, Мария Александровна Тургенева, работала учителем в деревне за 30 километров от города Ардатов. Когда Ариану не было и 7 лет, на его отца совершили покушение, вследствие которого пуля сбила шапку с головы мальчика, шедшего рядом. Родители, опасаясь за его жизнь, отправили мальчишку учиться и жить в соседней город, где была начальная школа. В 7 лет он пошел сразу в четвертый класс, жил на съемной квартире, готовил уроки при свете керосиновой лампы, спал на печке.

Для прохождения обучения в восьмом классе Ариан был вынужден переехать в город Ардатов. Годы обучения в девятом классе выпали на Великую Отечественную войну, что сделало его жизнь более сложной, но, несмотря на это, юноша в 15 лет закончил школу с отличием и поступил в Казанский медицинский институт без вступительных экзаменов. Медицинский институт молодой человек окончил с отличием, на протяжении обучения был Сталинским стипендиатом, в комитете комсомола возглавлял научный сектор. Далее проходил обучение в ординатуре при хирургической кафедре под руководством И. В. Домрачева.

В двадцать три года А. П. Калинин защитил кандидатскую диссертацию, посвященную морфологическим изменениям брюшины и желудка при язве желудка и двенадцатиперстной кишки.

В Казань Ариан Калинин вернулся вначале исполняющим обязанности, а после избрания по кон-

курсу – ассистентом кафедры хирургии Казанского ГИДУВа, базой которой была клиническая больница Казанской железной дороги. В разное время кафедрой заведовали профессора В. В. Гусынин и П. В. Кравченко.

Не так-то просто преподавать, когда твои ученики имеют за плечами 30–40-летний стаж работы и огромный жизненный опыт. Каждый день Ариану Павловичу приходилось доказывать себе и окружающим, что он не просто так занимает свое место. Это было тем более сложно, что преподавать приходилось не только голую теорию, но и практическую хирургию. В тот период Ариан Павлович написал мало научных статей — его заедала практика. Недостаток практики он должен был компенсировать во что бы то ни стало, необходимо было срочно учиться неотложной хирургии.

Примерно в километре от Института усовершенствования врачей находилась Клиника неотложной и военно-полевой хирургии. Ариан умолял начальство разрешить ему вечерами, в свое свободное время, походить на дежурства в эту клинику, но ему отказывали. Даже пригрозили — если хоть раз тебя там увидим, тут же уволим. Только позже, когда Ариан Павлович пожертвовал своей преподавательской деятельностью ради практики, он понял, что, пытаясь остановить его, бывшие начальники искренне желали ему добра — весь персонал клиники буквально спивался. Непосредственный шеф Ариана (очень талантливый хирург) уже через час после начала рабочего дня оказывался мертвецки пьяным. Говорил: «Ариан, иди читай лекцию — ранения живота и грудной клетки!» И Ариан шел читать лекцию. Опять его слушали врачи с большим стажем работы, многие из них прошли войну. Они, вполне естественно, считали его выскочкой. Но через год молодому ассистенту все же удалось добиться уважения этих опытных врачей. Часто ему приходилось делать операции, не имея вообще никакого практического опыта.

Делать так, как будто он этим всю жизнь занимался. Он ни разу не ударил в грязь лицом. И к алкоголю, вопреки опасениям, тоже не пристрастился.

Во время прохождения ординатуры Ариан Павлович практиковался в различных областях медицины, им был накоплен большой опыт в разных областях медицины.

Во время работы на этой кафедре Калинин неоднократно был командирован в город Ленинград. Первый раз – в институт физиологии АН СССР, в котором в течении трех месяцев работал под руководством академика К. М. Быкова и профессора И. Т. Курцина, где занимался экспериментальным воспроизведением язвенной болезни желудка в свете кортиковисцеральной теории. Второй раз – в ведущие хирургические клиники Военно-медицин-

ской академии имени С.Н. Кирова для освоения торакальной и сердечно-сосудистой хирургии с особым акцентом на аспекты, касающиеся обезболивания и реанимации. По возвращении он должен был провести цикл обучения современным методам обезболивания, в связи с тем, что работал в институте усовершенствования врачей. Впервые в Казани им был внедрен в практику интубационный наркоз. Был проведен соответствующий цикл обучения, предполагалась организация кафедры анестезиологии.

Возвращаясь из Ленинграда в Казань, Ариан Павлович посетил хирургическое отделение Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов МЗ СССР. Отделением руководил один из основоположников отечественной хирургической эндокринологии профессор О. В. Николаев. Работая в казанском ГИДУВе, Калинин проводил операции на щитовидной железе, и к тому времени опубликовал две научные работы: одна касалась сравнительно редкой патологии щитовидной железы, другая – диагностики инсулином. Эти две работы были опубликованы в журнале «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии», редактором которого тогда был О. В. Николаев, который предложил работать в его отделении в должности старшего научного сотрудника. Семь лет работы в данном институте закончились для Ариана Павловича защитой в 1967 году докторской диссертации «Хирургическое лечение болезни Иценко – Кушинга» [1], первой в мировой практике.

Вот как пишет об этом периоде профессор С.И. Рыбаков: «В 1966 г. ученик О.В. Николаева А.П. Калинин сообщил о 160 операциях, из которых в 75 случаях была проведена тотальная адреналэктомия с летальностью 5,8%. Была доказана эффективность тотальной адреналэктомии в плане ликвидации симптоматики болезни Иценко – Кушинга. Серьезным сдерживающим моментом являлись сложности лечения и профилактики острого и хронического гипокортицизма, возникающего после тотальной адреналэктомии. Только с получением эффективных препаратов глюкокортикоидных гормонов эта задача была решена. Для лечения и профилактики хронической надпочечниковой недостаточности практиковалась подкожная ауто-трансплантация фрагментов коры надпочечника больным после тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко – Кушинга. Подобные операции были выполнены у более чем 100 больных, перенесших тотальную адреналэктомию. Обследование этих больных показало, что ауто-трансплантация фрагментов коры надпочечника способствовала более полной коррекции послеоперационного гипокортицизма. Больные после ауто-трансплантации чувствовали себя лучше, чем на

фоне пероральной заместительной терапии, имелась возможность уменьшать дозы принимаемых глюкокортикоидов. Опыт хирургического лечения гиперпластических заболеваний надпочечников отражен в многочисленных публикациях и докторской диссертации ученика О.В. Николаева А.П. Калинина «Хирургическое лечение болезни Иценко – Кушинга» (1966). В исследованиях продемонстрирована эволюция клинических, диагностических и хирургических взглядов на опухолевую и гиперпластическую патологию коры надпочечников.

В 1940 г. О. В. Николаев выполнил третью в СССР, после А. Н. Бакулева и С. И. Спасокукоцкого, операцию по поводу феохромоцитомы с благоприятным исходом. В 1965 г. О. В. Николаев с соавторами опубликовали монографию «Феохромоцитомы» [2]. Как и для опухолей коры надпочечников, в ней детально описаны клинические варианты этого вида новообразований, их морфологические характеристики, методы диагностики и оперативного лечения, предложена классификация. Это также была первая в СССР монография подобного рода. [3]

После защиты докторской диссертации Ариан Павлович начал работать в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М. Ф. Владимирского, где прошел путь от старшего научного сотрудника хирургического отделения до руководителя отделения хирургической эндокринологии, которое сам возглавлял более сорока лет.

В скором времени Калинин было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РСФСР», В 1995 году был избран членом-корреспондентом РАМН. Были присвоены звания «Почетный профессор», «Ветеран труда». Так же была вручена государственная награда «Медаль ордена за заслуги перед Отечеством II степени».

В возрасте 87 лет Калинин покидает должность заведующего отделением. Приемником становится доктор медицинских наук Т. А. Бритвин.

На протяжении многих лет Ариан Павлович являлся организатором ежегодных симпозиумов по хирургической эндокринологии, которые с 2015 года стали называться «Калининские чтения». Вначале они носили внутрисоюзный (российский) характер. Позже «Калининские чтения» вышли на международный уровень, проходили в Харькове, Запорожье, Киеве.

Выступая в 2011 году на II Украинско-российском симпозиуме по эндокринной хирургии «Современные аспекты хирургической эндокринологии», будучи корифеем российской эндокринной хирургии, профессор Ариан Павлович Калинин заметил: «На сегодняшний день в мире — эпидемия опухолей надпочечников и паращитовидных желез. Эти проблемы не настолько узкие, как мо-

жет показаться на первый взгляд: они касаются не только эндокринных хирургов и эндокринологов, но и терапевтов, врачей общей практики, нефрологов и т.д.». В то же время все еще остаются некоторые разногласия между терапевтами-эндокринологами и хирургами-эндокринологами и даже в среде последних. Это касается показаний к хирургическому лечению узловых форм эутиреоидного зоба, выбору метода хирургического лечения диффузного токсического зоба или его лечению радиоактивным йодом. В случае рака щитовидной железы разногласия иногда возникают при выборе объема операции, о лимфодиссекции при регионарных метастазах рака щитовидной железы — производить ее одновременно с операцией на щитовидной железе или вторым этапом, имеются разногласия об одномоментной диссекции всех регионарных лимфоузлов. И дискуссии по этому поводу продолжаются.

Проф. А. П. Калинин акцентировал внимание на том, что частота выявления гиперпаратиреоза, первичного альдостеронизма, органического гиперинсулинизма (а это, как правило, инсулинома) во многом зависит от терапевтов, онкологов, травматологов, урологов и даже челюстно-лицевых хирургов. Первичный гиперпаратиреоз чаще в начале характеризуется поражением почек, которое нередко и в дальнейшем является его единственным проявлением. С другой стороны, не столь редко выявляемые челюстно-лицевыми хирургами изменения в челюстях принимаются за самостоятельные заболевания, тогда как они могут явиться следствием гиперпаратиреоза. В распознавании органического гиперинсулинизма особая роль принадлежит неврологам. Очень многие пациенты, у которых в действительности имеет место инсулинома, длительно лечатся у них по поводу эпилепсии или других ошибочно предполагаемых неврологических заболеваний. Поэтому, начавшись как хирургические, наши симпозиумы постепенно превращаются в многопрофильные научные форумы.

В 2017 году симпозиум состоялся в Крыму, в 2018 году в Мордовии, в 2019 году чтения прошли в Татарстане, 30-е юбилейные чтения будут проходить в Ярославле. Такие города, как Саранск, Пермь, Ижевск, Челябинск, Самара, Казань многократно имели честь быть площадками для симпозиумов. На эти симпозиумы приезжали не только хирурги, занимающиеся вопросами эндокринной хирургии, но выступали с сообщениями и морфологи, и эндокринологи, онкологи, нейрохирурги, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), врачи ультразвуковой диагностики, рентгенологи, радиологи, радиотерапевты, фармакологи. За год, разумеется, крупных открытий не происходит, но общение с коллегами на пленарных и тематических заседаниях, да и просто в гостини-

це, безусловно, способствует взаимному обогащению, позволяет быть постоянно в курсе, кто и чем занимается.

Участие в последние годы в симпозиумах зарубежных ученых позволяет шире взглянуть на существующие проблемы, найти ответы на ряд спорных вопросов. Калинин всегда активно принимал участие в симпозиумах по эфферентной медицине, дважды, в 1989 и 1992 годах, приезжал в Ижевск для их проведения.

В МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского Ариан Павлович состоялся как один из ведущих хирургов-эндокринологов. Когда он пришел в этот институт, то подобное специализированное отделение здесь казалось далекой мечтой. Даже прием больных с эндокринологическими заболеваниями вели терапевты.

Калинину предстояло наладить проведение гормональных исследований, без которых немыслима диагностика эндокринных заболеваний. При его непосредственном участии стали внедряться УЗИ, эндоскопия, компьютерная томография, ангиография в эндокринологии. Много сделал Ариан Павлович для широкого применения плазмафереза, гемосорбции, УФО крови при лечении эндокринных заболеваний. А. Калинин выполнил первые в МОНИКИ операции на надпочечниках (1500, из которых около 400 проведены с использованием видеоэндоскопических доступов, около 100 – симультанные), околощитовидных железах (700 операций), вилочковой железе, при гормонально активных опухолях поджелудочной железы, яичниках.

Эндокринно-хирургическая тематика во весь голос заявила о себе в научно-исследовательских планах института. Сформировалась клиническая школа профессора Калинина. Основное научное направление, которое является приоритетным в работе возглавляемого им отделения, - различные аспекты хирургии надпочечников. Еще один «конек», которого он успешно «оседлал», - разработка различных аспектов первичного гиперпаратиреоза. Хотя, надо признать, что он интересовался практически всем, что касается хирургической эндокринологии. За 40 лет пристального изучения проблемы, внедрения эффективных методов оперативного лечения, являясь нередко одним из первопроходцев, он способствовал стиранию «белых пятен» в своей области медицины. Весьма велик научный вклад А. Калинина - свыше 700 печатных работ, в числе которых 18 монографий, 4 руководства для хирургов [4-13]. Одна из монографий, касающаяся некоторых аспектов первичного гиперпаратиреоза, переиздана на английском языке. Она является настольной книгой для всех, кто занимается разработкой различных аспектов и проблем гиперпаратиреоза. По сей день эту работу используют

2020, том 23, № 2

в качестве основы для клинических исследований многие специалисты.

«Хирургическая эндокринология – его религия», – так написала «Медицинская газета» об А.П. Калинине [14].

Сейчас наступило время создания симуляционных центров. В них хирурги осваивают азы целенаправленного мастерства, прежде чем брать в руки скальпель или управлять эндоскопической стойкой в настоящей операционной. Ариан Павлович говорил: ««голый» практицизм не может обеспечить прогресс хирургии». Симпозиумы же стали своего рода теоретическим центром. Так как хирурги, прежде чем провести то или иное вмешательство, должны выбрать тактику, наметить алгоритм вмешательства. Предварительная «мозговая атака» – это тот же симуляционный интеллектуальный тренажер.

При всем своем умении общаться с людьми, увлекать их решением общих задач, Ариан Павлович всегда имел свое мнение.

Сейчас в психологии появился такой термин «компетенция принятия решений». Имеется в виду насколько человек способен высказать собственное мнение, убедить в своей правоте окружающих. Или, не обладая такими способностями, он с удовольствием перекладывает бремя принятия решений на кого-то другого. Для примера скажем, что был период, когда ведущие эндокринологи СССР выступали против понятия «диабетическая стопа». Они утверждали, что это пустая выдумка. Калинин всегда был сторонником другой точки зрения. Шло время, оно расставило все по своим местам. На специализированных форумах никому и в голову не придет усомниться теперь в необходимости термина «диабетическая стопа»; более того, она стала одним из особых разделов диабетологии.

17 апреля 2020 года в отделении эндокринной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки РФ Ариану Калинину была установлена мемориальная доска. На открытии мемориальной доски присутствовали его дочь Светлана Ариановна, любимый ученик Тимур Альбертович Бритвин, которому доверил руководство своим «детищем», так как считал его «хирургическим гением» и человеком, способным сохранить и приумножить научный потенциал института, последователи, единомышленники и друзья.

Чсть открыть мемориальную доску была предоставлена профессору Дмитрию Семёнову и руководителю хирургического отделения №2, профессору Тимур Бритвину.

Дочь, Светлана Ариановна, врач по специальности, благодарна специалистам отделения и руководству института за увековечение памяти отца.

Она вспоминает, как отец всего достиг исключительно благодаря труду и способностям, никогда не имел высокопоставленных знакомых.

А. Калинин многим дал возможность и поддержку для работы в науке, требовал, чтобы в клинике наука была в приоритете, сохранялась высокая публикационная активность, готовились диссертанты, коллектив был конкурентоспособным, через всю жизнь пронёс верность науке и хирургической эндокринологии, называя её своей «единственной пламенной страстью».

Молодёжи в современном мире особенно важно иметь такие примеры бескорыстного и высокого служения делу, как у блестящего хирурга, педагога, ученого, врача, основателя школы хирургической эндокринологии Ариана Павловича Калинина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П. Хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: М.; 1966.
2. Николаев О. В., Меньшиков В. В., Калинин А. П. Феохромоцитома. М: Медицина; 1965.
3. Рыбаков С.И. Об основоположниках эндокринной хирургии. Эндокринология. 2019;24(3):271-282. doi:10.31793/1680-1466.2019.24-3.271
4. Калинин А. П., Можеренков В. П., Прокофьева Г. Л. Офтальмоэндокринология. М: Медицина; 1998.
5. Вавилов А. Г., Довганюк В. С., Калашников С. А., Калинин А. П. Хирургия надпочечников: рук. для врачей; Под ред. Калинина А.П., Майстренко Н.А. - М: Медицина; 2000.
6. Ветчинникова О. Н., Пиксин И. Н., Калинин А. П. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в медицине. М: [б. и.]; 2002.
7. Неймарк М. И., Калинин А. П. Периоперационный период в эндокринной хирургии: рук. для врачей. М: Медицина; 2003.
8. Куликов Л. К., Калинин А. П., Привалов Ю. А. Доступы к надпочечникам: рук. для врачей; под общ. ред. А. П. Калинина. М: Медицина, 2004.
9. Пинский С. Б., Калинин А. П., Белобородов В. А. Диагностика заболеваний щитовидной железы; под ред. А. П. Калинина. М: Медицина; 2005.
10. Неймарк М. И., Калинин А. П. Экстракорпоральная гемокоррекция в эндокринной хирургии: рук. для врачей. Москва: Медкнига; 2007.
11. Калинин А. П., Котов С. В., Рудакова И. Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. 2-е изд. М: МИА, 2009.

12. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия : руководство для врачей ; под ред. А. П. Калинина. Москва : Видар-М, 2010.

13. Хирургическая эндокринология : руководство. СПб:Питер,2004.

14. Иванов А. По высокой орбите. Медицинская газета №15 от 28.02.2007 г.

#### REFERENCES

1. Kalinin A P. Surgical treatment of Itsenko-Cushing's disease : [avtoreferat]. Moscow; 1966. (In Russ.)

2. Nikolayev O V, Men'shikov V V, Kalinin A P. Pheochromocytoma. Moscow; 1965. (In Russ.)

3. Rybakov S.I. About the founders of endocrine surgery. *Endocrinology*. 2019;24(3):271-282. (In Russ.) doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.271

4. Kalinin A. P., Mozherenkov V. P., Prokofieva G. L. *Ophthalmoendocrinology*. Moscow : Medicine, 1998. (In Russ.)

5. Vavilov A. G., Dovganyuk V. S., Kalashnikov S. A., Kalinin A. P. *Adrenal surgery: manual*; Ed.: A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko. Moscow : Medicine, 2000. (In Russ.)

6. Vetchinnikova O. N., Piksin I. N., Kalinin A. P. *Extracorporeal ultraviolet blood irradiation in medicine*. Moscow, 2002. (In Russ.)

7. Neymark M. I., Kalinin A. P. *Perioperative period in endocrine surgery: manual*; Moscow : Medicine, 2003. (In Russ.)

8. Kulikov L. K., Kalinin A. P., Privalov Yu. A. *Approaches to adrenals: manual*; ed. A. P. Kalinin. - Moscow: Medicine, 2004. (In Russ.)

9. Pinsky S. B., Kalinin A. P., Beloborodov V. A. *Diagnostics of thyroid diseases*; ed. A. P. Kalinin. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ.)

10. Neymark M. I., Kalinin A. P. *Extracorporeal haemocorrection in endocrine surgery : manual / Moscow : Medkniga, 2007. (In Russ.)*

11. Kalinin A. P., Kotov S. V., Rudakova I. G. *Neurological disorders in endocrine diseases: manual*; 2nd ed. M : MIA, 2009. (In Russ.)

12. *Methods of parathyroid visualization and parathyroid surgery : manual*. Ed. A.P. Kalinin. Moscow: Vidar-M, 2010. (In Russ.)

13. *Surgical endocrinology : manual*. SPb : Piter, 2004. (In Russ.)

14. Ivanov A. On the high orbit. *Medical newspaper No15*; 28.02.2007. (In Russ.)

## ПОКАЗАНИЯ К ОБЪЕМУ ОПЕРАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАГРУДИННЫМ ЗОБОМ

**Белоконев В. И., Ковалева З. В., Пушкин С. Ю., Галстян Н. Э., Ларина Т. В.**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия*

**Для корреспонденции:** Белоконев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: belokonev63@yandex.ru

**For correspondence:** Vladimir I. Belokonev, Doctor of medical Sciences, Professor, Head of the Department of surgical diseases No. 2, Samara State Medical University, e-mail: belokonev63@yandex.ru

### Information about authors:

**Белоконев В. И.,** <http://orcid.org/0000-0002-4625-6664>

**Ковалева З. В.,** <http://orcid.org/0000-0002-1810-7696>

**Пушкин С. Ю.,** <http://orcid.org/0000-0003-2206-6679>

**Галстян Н. Э.,** <http://orcid.org/0000-0001-5708-0273>

**Ларина Т. В.,** <http://orcid.org/0000-0003-3610-5958>

### РЕЗЮМЕ

Работа посвящена определению частоты, особенностям клинического течения и технике безопасной тиреоидэктомии у пациентов с загрудинным зобом. Материал и методы. Проведен анализ лечения 26 пациентов, у которых с загрудинным зобом у 26 (12,3%). Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия шейным доступом с идентификацией возвратного гортанного нерва во время хирургических вмешательств. Результаты. У больных с диффузным токсическим зобом загрудинно расположенных зобов не было, со смешанным токсическим зобом их частота составила 13,7%, с узловым эутиреоидным зобом – 26,1%. У 11,5% пациентов с загрудинным зобом диагноз был установлен при рентгенографии грудной клетки, у 76,9% - при УЗИ, у 19,2% - при КТ. Из 26 пациентов 1 (3,8%) был госпитализирован экстренно из-за дыхательной недостаточности и компрессионного синдрома, а 25 (96,2%) - в плановом порядке. Операции у 25 (96,2%) выполнены под эндотрахеальным, у 1 (3,8%) – под масочным наркозом. Интраоперационно установлено, что при загрудинном зобе расположение возвратного гортанного нерва (ВГН) менялось, что требовало особой тщательности и осторожности при мобилизации задней поверхности щитовидной железы от трахеи в зоне нижней щитовидной артерии и в связке Берри. Предложены технические приемы, направленные на профилактику повреждения ВГН на разных этапах выполнения тиреоидэктомии. Заключение. Результаты операций у больных с загрудинным зобом показывают, что при тщательном ее выполнении и сохранении ВГН послеоперационный период ничем не отличается от такового при обычном расположении ЩЖ и даже облегчается, так как устраняется компрессионный синдром.

**Ключевые слова:** загрудинный зоб; хирургическое лечение; техника операций.

### INDICATIONS FOR SURGERY AND TECHNICAL PECULIARITIES OF THYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH RETROSTERNAL GOITER

**Belokonev V. I., Kovalyova Z. V., Pushkin S. Y., Galstyan N. E., Larina T. V.**

*Samara State Medical University, Samara, Russia*

### SUMMARY

The paper is devoted to determining the frequency, features of the clinical course and technique of safe thyroidectomy in patients with retrosternal goiter. Materials and methods. We analyzed the treatment of 26 patients with retrosternal goiter. All patients underwent the neck-approach thyroidectomy with the identification of the recurrent laryngeal nerve during surgery. Results. It was found that patients with Graves' disease did not have retrosternal goiter, with mixed toxic goiter the frequency was 13.7%, with nodular euthyroid goiter – 26.1%. In 11.5% of patients with retrosternal goiter, the diagnosis was made by chest x-ray, in 76.9% - by ultrasound imaging, in 19.2% - by CT imaging. Of the 26 patients, 1 (3.8%) was hospitalized urgently due to respiratory failure and compression syndrome, and 25 (96.2%) were admitted as planned. Operations in 25 (96.2%) were performed under endotracheal, in 1(3.8%) – under mask anesthesia. Intraoperatively, it was found that the location of the recurrent laryngeal nerve changed in the case of chest goiter that required special care when mobilizing the posterior surface of the thyroid gland from the trachea in the zone of the lower thyroid artery and in Berry ligament. Technical manipulations aimed at preventing damage to the recurrent laryngeal nerve at different stages of thyroidectomy are proposed. Conclusion. The results of operations in patients with substernal goiter show that if it is carefully performed and the recurrent laryngeal nerve is preserved, the postoperative period does not differ from that in the usual location of the thyroid gland and even relieves, since the compression syndrome is eliminated.

**Key words:** retrosternal goiter; surgical treatment; technique of surgery.

В структуре заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) пациенты с загрудинным расположением зоба занимают особое место из-за особенностей клинических проявлений и техники выполнения хирургических вмешательств. Практика показывает, что морфологически патология в загрудинном зобе (ЗЗ) может быть представлена диффузным и смешанным токсическим зобом, коллоидным узловым и кистозным эутиреоидным зобом, а также раком ЩЖ. При каждом из этих состояний имеются особенности взаимоотношения зоба с окружающими тканями, которые влияют на результаты операции. Согласно Европейским стандартам и национальным рекомендациям, операцией выбора при доброкачественных заболеваниях ЩЖ является тиреоидэктомия [1]. При патологии последняя возможна от перешейка и от боковых поверхностей долей. При этом имеет значение строгое соблюдение техники операции, которая влияет на частоту развития осложнений. Наиболее опасным осложнением является повреждение возвратных гортанных нервов (ВГН), которые при загрудинном зобе могут менять свое расположение [2; 3; 4]. Так, при шейно-загрудинном расположении и кольцевидной ЩЖ риск повреждения ВГН в среднем в 2 раза выше по сравнению с шейным расположением зоба [5; 6]. Хотя за последнее время появились возможности, позволяющие уменьшить риски повреждения ВГН во время выполнения операций с использованием парамониторинга и нейромониторинга [7; 8; 9]. В этой связи всестороннее изучение особенностей, как клинических проявлений, так и техники операций у больных с загрудинным зобом, имеет важное практическое значение.

Цель исследования – определить частоту, выявить особенности клинического течения и разработать технику безопасной тиреоидэктомии у пациентов с ЗЗ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения 212 пациентов с заболеваниями ЩЖ. Из общего числа пациентов ЗЗ был установлен у 26 (12,3%).

У пациентов с ЗЗ диагноз устанавливали на основании клинических проявлений заболевания, определения гормонов ЩЖ (ТТГ, Т3, Т4), в отдельных случаях – кальцитонина для исключения медуллярного рака ЩЖ. Инструментальная диагностика включала обзорную рентгенографию грудной клетки, УЗИ ЩЖ, тонкоигольную аспирационную биопсию узлов, по показаниям радиоизотопную скintiграфию и КТ [5;10].

Из 26 пациентов с загрудинным зобом 1 (3,8%) больной с ожирением 3 степени был госпитализирован экстренно из-за дыхательной недостаточности вследствие компрессионного синдрома, а 25 пациентов поступили на лечение в плановом порядке.

Предоперационная подготовка 14 пациентов со смешанным токсическим загрудинным зобом тяжелого течения включала медикаментозное лечение тиреотоксикоза до достижения субкомпенсации.

Всем пациентам, включенных в исследование, была выполнена тиреоидэктомия шейным доступом. Операции выполняли с учетом рекомендаций F.W. Lahey, W.B. Hoover [11], H. Malcolm, M.D. Wheeler [12], основу которых составляет принцип рутинной идентификации ВГН во время хирургических вмешательств на ЩЖ. Доступ осуществляли по переходной складке на шее. Претиреоидные мышцы пересекали. После подхода к капсуле ЩЖ выделяли и пересекали связочный аппарат железы, пирамидальный отросток, верхние щитовидные артерии и вены, средние щитовидные вены, сосудистые веточки нижней щитовидной артерии, идущих к нижнему полюсу долей ЩЖ, без перевязки ствола. В обязательном порядке выделяли и пересекали *lig. thyrothymicum*. По завершении подготовки приступали к выделению доли, расположенной за грудиной. После рассечения рыхлых сращений между капсулой, мышцами и грудиной, тупо указательным пальцем правой руки выделяли ЗЗ в средостении и только обойдя его со всех сторон вывихивали в рану на шее. В ряде случаев, этот завершающий этап из-за глубокого залегания узла выполняли с помощью марлевого тупфера. Только убедившись в отсутствии кровотечения продолжали окончательное выделение доли с узловым образованием по ее задней поверхности. Манипуляции выполняли с помощью зажимов москит, разделяя ими ткани, выделяя и перевязывая с их помощью сосуды. Электрокоагуляцией тканей для исключения термических поражений не пользовались. Мелкие сосуды перевязывали нитями полигликолид 3/0–4/0. Поиск ВГН начинали на уровне нижних полюсов ЩЖ вдоль боковых поверхностей трахеи, где он расположен на некотором расстоянии от ее стенок. После обнаружения ВГН поэтапно, следуя его ходу, проводили мобилизацию окружающей его рыхлой клетчатки, перевязывая веточки нижней щитовидной артерии, расположенные над нервом, перекрещивающиеся с ним, или под ним. При этом сам нерв не выделяли и не брали на держалку, а только следили за его ходом.

На участке экстраорганной части ВГН проксимальнее на 2 см места входа нерва в гортань (связка Берри) при наличии в ЩЖ бугорка Цукеркандля его с осторожностью отделяли от глубокого фасциального листка, представленного фиброзной соединительнотканной пластинкой. Затем спереди ВГН кончиком зажима москит ее приподнимали и пересекали. После этого отчетливо открывалось место вхождения нерва в гортань между перстневидным и щитовидным хрящами, после чего задняя поверхность ЩЖ с узлом свободно отделя-

лась от трахеи. Аналогичным способом обрабатывали и выделяли противоположную долю ЩЖ до перешейка, что позволяло удалять орган единым блоком. Особенность выделения противоположной стороны при ЗЗ состояла в том, что она, как правило, была небольших размеров и даже атрофирована. Это следует учитывать, так как манипуляции на нерастянутых связках ЩЖ сложны, что повышает риски повреждения ВГН.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ показал, что среди 60 больных с ДТЗ ЗЗ не было. Из 106 пациентов со смешанным токсическим зобом ЗЗ был у 14 (13,7%), из 46 с узловым эутиреоидным зобом – у 12 (26,1%).

Клинические проявления заболевания у пациентов с ЗЗ имели особенности. У 12 (46,2%) пациентов с эутиреоидным ЗЗ доминирующим был компрессионный синдром. У 14 (53,8%) пациентов гиперстенического телосложения с укороченной шеей со смешанным токсическим зобом и загрудинным его расположением доминировали симптомы тиреотоксикоза, а не компрессионный синдром. У 3 (11,5%) пациентов ЗЗ был установлен при рентгенографии грудной клетки без проявления заболевания на шее (у 2 справа, у 1 слева). При УЗИ ЗЗ был обнаружен из 26 пациентов только у 20 (76,9%). КТ для оценки размеров зоба, глубины его залегания, смещения трахеи и органов средостения была выполнена у 5 (19,2%) больных.

Из 26 пациентов 1 (3,8%) больной с гигантским ЗЗ был оперирован по экстренным показаниям. Интубация трахеи ему на фоне дыхательной недостаточности проводилась с использованием фибробронхоскопа. У 25 (96,2%) пациентов операции были выполнены в плановом порядке. Из 26 пациентов с ЗЗ эндотрахеальный наркоз применен у 25 (96,2%). У 1 (3,8%) больной с эндопротезом в трахее, установленном ранее по поводу рубцового стеноза после трахеостомии, из-за невозможности интубации наркоз был проведен с помощью одноканальной ларингеальной маски Classic Soft Seal.

Интраоперационные наблюдения показали, что при ЗЗ расположение ВГН менялось. При расположении узла в области бугорка Цукеркандля ВГН отходил от трахеи, совершая изгиб в виде дуги вокруг узла. При ЗЗ на одной стороне из-за перерастяжения связочного аппарата железы в связке Берри на противоположной стороне ВГН смещался латерально и дорзально, что повышало риски возможного его повреждения из-за глубокого расположения. У 1 (3,8%) пациента со смешанным правосторонним ЗЗ на его задней поверхности была обнаружена аденома верхней ОЩЖ диаметром 10 мм. Вследствие больших размеров зоба были трудности выделения аденомы от ВГН в связке Берри,

так как нерв был смещен от нормального его положения глубоко кзади.

Из осложнений, которые отмечены нами при выполнении операций у пациентов с ЗЗ, следует указать соскальзывание зажима с культи, наложенного на верхнюю щитовидную артерию слева при мобилизации гигантского зоба, уходящего глубоко за грудину и под край нижней челюсти. Сосуд удалось захватить зажимом под контролем зрения только после мобилизации и смещения ЗЗ в рану. Еще одно осложнение, замеченное и устраненное сразу, было обусловлено с тем, что гигантский ЗЗ слева оттеснил и сместил трахею и противоположную долю железы кпереди, вниз и вправо. При мобилизации и отделении правой доли из рубцовых сращений вскрылся правый грушевидный синус на протяжении 1 см. Стенка грушевидного синуса была мобилизована и ушита нитями полигликолид 3/0. После тиреоидэктомии было дренировано ложе удаленной железы и место ушивания грушевидного синуса. Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений. Операция у пациента, который был оперирован в экстренном порядке с дыхательной недостаточностью вследствие компрессионного синдрома, была завершена превентивным наложением трахеостомы.

Из 26 пациентов, оперированных по поводу ЗЗ временное нарушение фонации (НФ) отмечено у 2 (7,7%) больных с глубоким расположением узлов в средостении. При осмотре оториноларингологом у них обнаружен отек и гиперемия голосовых связок и надгортанника, подвижность голосовых связок была сохранена, но снижена, стридорозного дыхания не было. На фоне лечения НФ купировалось в сроки до 30 суток. У пациента с наложенной трахеостомой канюля была удалена накануне выписки из больницы с полным восстановлением голосовой функции. У 1 (3,8%) пациента, оперированного по поводу правостороннего смешанного токсического ЗЗ больших размеров и аденомы правой верхней околотитовидной железы, развилась клиника гипопаратиреоза, купированная приемом карбоната кальция и препарата Альфа 3 ТЭВА.

По результатам морфологического исследования удаленных ЗЗ у 25 (96,2%) пациентов они носили доброкачественный характер и гистологически были представлены микромакрофолликулярным зобом с признаками гиперфункции, узловым или многоузловым зобом с признаками гиперфункции, узловым или многоузловым зобом. У 1 (3%) больного диагностирована папиллярная карцинома ЩЖ, хотя по данным ТАПБ узлов диагноз был многоузловой зоб.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ВОЗ, заболевания ЩЖ среди эндокринных нарушений занимают второе место. При

этом прирост числа заболевших ежегодно составляет около 5%. Высокий уровень заболеваемости обусловлен техногенными катастрофами, изменением структуры питания за счёт сокращения потребления йодсодержащих продуктов и недостаточной эффективностью профилактических мероприятий. У пациентов с доброкачественными заболеваниями ЩЖ преобладают узловые формы зоба. Узлы, увеличиваясь в размерах, сдавливают трахею и пищевод, что приводит к ощущению «кома в горле» и затруднению дыхания. Эти симптомы укладываются в понятие компрессионный синдром. Еще более тяжелым осложнением узлового зоба является его расположение за грудиной вследствие смещения зоба в грудную клетку. Внутригрудной зоб встречается в 16-37% всех случаев опухолей средостения. Нередко торакальными хирургами удаляется внутригрудная его часть, а шейная остается без внимания. И наоборот, эндокринные хирурги оперируют зоб на шее и не выявляют его внутригрудное расположение, частота которого составляет 0,1 – 0,5%. Увеличение в России населения пожилого и старческого возраста, в том числе и с заболеваниями ЩЖ, способствует росту зоба с шейно-загрудинной локализацией [6; 13].

Техника выполнения операций у таких пациентов имеет свои особенности. При ЗЗ, выделение его из средостения и грудной клетки шейным доступом осуществляется «вслепую». Это увеличивает риски повреждения ВГН не только в связке Берри, этап которого осуществляется на узле уже перемещенном в рану на шее, а на внутригрудном этапе его мобилизации, где экстраорганный участок ВГН расположен вблизи нижней щитовидной артерии. Поэтому при мобилизации узла манипуляции на тканях острым путем следует ограничить, а использовать приемы, когда ткани с помощью тупфера аккуратно и постепенно смещаются с поверхности узла до полного его освобождения. Такой прием позволяет избежать еще одного возможного осложнения – это вскрытия париетальной плевры в области купола легкого и средостения с развитием пневмоторакса. Однако при такой технике из-за натяжения тканей вокруг ВГН возможна нейропраксия – это повреждение нерва без нарушения его анатомической целостности, что может быть одной из причин временного нарушения фонации после операции. Число осложнений у пациентов с компрессионным синдромом доходит до 24%, в том числе у 3% - повреждение возвратного нерва. В этой связи В.А. Паламарчук с соавт. [14] рекомендуют при локализации зоба в заднем средостении придерживаться следующего принципа. Если размер апертуры грудной клетки менее 2/3 максимального диаметра опухоли, то показано выполнение тиреоидэктомии из цервикального и торакального доступов. В проведенном нами исследовании у всех 26 пациентов с загрудинным

зобом операции удалось выполнить шейным доступом, осложнений со стороны средостения и органов грудной клетки не наблюдали. В то же время у пациентов с ЗЗ вероятность вмешательства комбинированными доступами каждый раз обсуждалась.

#### ВЫВОДЫ

1. В изученной группе пациентов с ЗЗ особенность его клинического проявления состояла в том, что у 46,2% доминировал компрессионный синдром, у 53,8% - симптомы тиреотоксикоза, у 11,5% диагноз был установлен при рентгенографии грудной клетки без проявления заболевания на шее.
2. При выполнении тиреоидэктомии загрудинное расположение зоба предрасполагает к возможным интраоперационным осложнениям, что следует учитывать во время вмешательства.
3. Результаты операций у больных с ЗЗ показывают, что при тщательном их выполнении и сохранении ВГН послеоперационный период ничем не отличается от такового при обычном расположении ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sajid T, Naqvi SRQ, Naqvi SSQ, Shukr I, Ghani R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury In Total Versus Subtotal Thyroidectomy. *Clinical Trial J. Ayub. Med. Coll Abbottabad*. 2016;28(3):559-561.
2. Joliat G, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence and Postoperative Evolution Assessment. *Observational Study Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):6674. doi:10.1097/MD.0000000000006674
3. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch. Surg.* 2000;135(2):204-207. doi:10.1001/archsurg.135.2.204
4. Affeck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2003;36(1):159-187. doi:10.1016/S0030-6665(02)00135-4
5. Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: ИПК «Вести»; 2009.
6. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В., Вабалайте К.В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр*. 2013;4(4):103-115

7. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Вшивцев Д.О. Парамониторинг и нейромониторинг в малоинвазивной хирургии околощитовидных желез. *Практическая медицина*. 2019;17(4):157-161. doi:10.32000/2072-1757-2019-4-157-161
8. Kai H., Xixia L., Miao Yun L., Qinchang C., Xinzhi P., Dingyuan L., Honghao L. Intraoperative Nerve Monitoring Reduces Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Geriatric Patients Undergoing Thyroid Surgery. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(12):1275-1280. doi:10.1080/00016489.2017.1354397
9. Liu XL, Li CL, Zhao YS, Sun H. Functional Recovery After Recurrent Laryngeal Nerve Injury on Different Electromyography Thresholds During Thyroid Surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017;55 (11):853-856. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.11.007
10. Liu C, Chen S, Yang Y, Shao D, Peng W, Wang Y, Chen Y, Wang Y. The value of the computer aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(4):642-653. doi:10.21037/qims.2019.04.01
11. Lahey FW, Hoover WB. Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations. *Ann. Surg.* 1938;108:545-62.
12. Malcolm H., Wheeler MD. FRCS. The technique thyroidectomy *J. R. Soc. Med.* 1998;91(33):12-16.
14. Шеголев А.А., Ларин А.А., Хитрова Е.Н., Коган М.А., Когут О.Б. Неотложная резекция щитовидной железы у 80-летней пациентки с загрудинным зобом и компрессионным синдромом. *Клиническая геронтология*. 2010;7-8:37-41.
15. Паламарчук В.А., Смоляр В.А., Гетьман В.Г., Сафонов В.Е., Кравченко К.В. Внутригрудной (медиастинальный) зоб. Клинический случай. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017;(3):77-83. doi:10.24026/1818-1384.3(59).2017.110924
- during thyroidectomy. *Arch. Surg.* 2000;135(2):204-207. doi:10.1001/archsurg.135.2.204
4. Affeck B D, Swarts K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2003;36(1):159-187. doi: 10.1016/S0030-6665(02)00135-4
5. Romanchishen A. F. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Saint-Petersburg: Vesti, 2009. (In Russ.).
6. Romanchishen A. F., Romanchishen F. A., Karpatskiy I. V., Valabayte K. V. Urgent surgical interventions for thyroid diseases and complications of the early postoperative period. *Pediatrician*. 2013;4(4):103-115. (In Russ.).
7. Romashchenko P. N., Maystrenko N. A., Krivolapov D. S., Vshivtsev D. O. Paramonitoring and neuromonitoring in mini-invasive surgery of the parathyroid glands. *Practical Medicine*. 2019;17(4):157-161. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-157-161
8. Kai H., Xixia L., Miao Yun L., Qinchang C., Xinzhi P., Dingyuan L., Honghao L. Intraoperative Nerve Monitoring Reduces Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Geriatric Patients Undergoing Thyroid Surgery. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(12):1275-1280. doi:10.1080/00016489.2017.1354397
9. Liu X L, Li C L, Zhao Y S, Sun H. Functional Recovery After Recurrent Laryngeal Nerve Injury on Different Electromyography Thresholds During Thyroid Surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017;55 (11):853-856. doi:10.21037/qims.2019.04.01
10. Liu C, Chen S, Yang Y, Shao D, Peng W, Wang Y, Chen Y, Wang Y. The value of the computer aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(4):642-653. doi: 10.21037/qims.2019.04.01
11. Lahey F W, Hoover W B. Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations. *Ann. Surg.* 1938;108:545-62.
12. Malcolm H., Wheeler M D. The technique thyroidectomy *J. R. Soc. Med.* 1998;91(33):12-16.
14. Shchegolev A.A., Larin A.A., Khitrova E.N., Kogan M.A., Kogut O.B. Emergency resection of the thyroid gland in an 80-year-old patient with chest goiter and compression syndrome. *Clinical gerontology*. 2010;7-8:37-41. (In Russ.).
15. Palamarchuk V.A., Smolyar V.A., Get'man V.G., Safonov V.E., Kravchenko K.V. Intrathoracic (mediastinal) goiter. Clinical case. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017;(3):77-83. (In Russ.). doi:10.24026/1818-1384.3(59).2017.110924

## REFERECES

1. Sajid T, Naqvi S R Q, Naqvi S S Q, Shukr I, Ghani R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury In Total Versus Subtotal Thyroidectomy. *Clinical Trial J. Ayub. Med. Coll Abbottabad*. 2016;28(3):559-561.
2. Joliat G, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence and Postoperative Evolution Assessment. *Observational Study Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):6674. doi:10.1097/MD.0000000000006674
3. Lo C Y, Kwok K F, Yuen P W. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО ПРИ ЭНДОВИДЕОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Семенов Д. Ю.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия

**Для корреспонденции:** Белошицкий Михаил Евгеньевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: mbelosh1@mail.ru

**For correspondence:** Mikhail E. Beloshitsky, MD, the Senior research worker of the Department of Endocrine Surgery, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), e-mail: mbelosh1@mail.ru

### Information about authors:

Белошицкий М. Е., <http://orcid.org/0000-0001-8150-1461>

Бритвин Т. А., <http://orcid.org/0000-0001-6160-1342>

Семенов Д. Ю., <http://orcid.org/0000-0003-2845-1703>

### РЕЗЮМЕ

Одним из направлений стратегии безопасности в хирургии щитовидной железы является сохранение целостности возвратных гортанных нервов (ВГН). Для улучшения качества визуального контроля ВГН при эндовидеоскопических операциях на щитовидной железе (ЩЖ) нами использован препарат «Индоцианин зеленый – Пульсион» (ICG-Pulsion, Германия). Цель: оценить возможность визуализации ВГН при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ с помощью флуоресцентной навигации с использованием индоцианина зеленого. Материал и методы. Проанализированы результаты 52 эндовидеоскопических гемитиреоидэктомий из подмышечного доступа по поводу различных заболеваний ЩЖ. Оперативные вмешательства выполнялись с помощью эндовидеохирургической стойки фирмы KARL STORZ, с возможностью работы в двойном режиме: с визуализацией в белом свете и ICG-флуоресцентной визуализации. В 14 случаях интраоперационный контроль ВГН осуществлялся с помощью нейромонитора ISIS C2 («Inomed», Германия), в 18 случаях визуализация ВГН проводилась в стандартном белом свете и еще в 20 – в режиме ICG-флуоресценции. Результаты. Эндовидеоскопическая гемитиреоидэктомия из подмышечного доступа проводилась по стандартной методике в режиме белого света до момента обнаружения анатомической структуры по топографическому расположению, диаметру и цвету соответствующей ВГН. Далее пациенту осуществлялось внутривенное введение препарата объемом 5,0 мл. Камера переключалась в NIR-диапазон, эффективная флуоресценция в области операционного поля появлялась через 10-15 секунд и продолжалась до 15 минут. У 9 пациентов выявленная в стандартном режиме анатомическая структура при неоднократном переключении камеры в NIR-режим не меняла свой белесоватый цвет и была расценена как ВГН. У 6 пациентов анатомическая структура, напоминающая ВГН, при переключении камеры в NIR-режим приобретала ярко-синий или зеленый цвет в зависимости от выбранного спектра, что соответствует кровеносному сосуду, в связи с чем поиск ВГН продолжался. У 5 пациентов в проекции возможного расположения ВГН в режиме белого света было одновременно выявлено несколько анатомических структур, проходящих вдоль боковой стенки трахеи параллельно друг другу, схожих по цвету, диаметру и структуре. В этих наблюдениях только введение ICG по изменению окрашивания при переключении режимов камеры позволило отличить кровеносные сосуды от ВГН.

В послеоперационном периоде в группе пациентов, у которых использовалась методика ICG-флуоресцентной визуализации ВГН, нарушений подвижности голосовых складок по результатам эндоскопии гортани выявлено не было. Из 14 пациентов, у которых контроль ВГН осуществлялся с помощью переменного нейромониторинга, в 1 наблюдении отмечен транзиторный парез гортани. В группе пациентов, у которых ВГН визуализировался только в режиме стандартного белого света стойкий парез голосовой складки диагностирован у 1, транзиторный парез – еще у 1 больного. Заключение. Флуоресцентная визуализация с использованием ICG позволяет дифференцировать сосудистые и нервные структуры, тем самым оценить ход ВГН, и может иметь определенные клинические перспективы при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ.

**Ключевые слова:** индоцианин зеленый, возвратный гортанный нерв, щитовидная железа, эндовидеоскопическая гемитиреоидэктомия

### USING INDOCYANIN GREEN IN ENDOSCOPIC THYROID SURGERY. OUR FIRST EXPERIENCE

Beloshitsky M. E., Britvin T. A., Semenov D. Yu.

Moscow Regional Research and Clinical Institute; Moscow, Russia

### SUMMARY

One of the directions of the safety strategy in thyroid surgery is to preserve the integrity of the recurrent laryngeal nerves (RLN). In this regard, we used «Indocyanin green – Pulsion» (ICG, Germany) to improve the quality of visual control of the RLN during endoscopic operations on the thyroid gland. Goal: to evaluate the possibility

of RLN visualization during endoscopic operations on the thyroid gland using fluorescent navigation with the ICG. Materials and methods. The results of 52 endoscopic hemithyroidectomies from axillary approach for various thyroid diseases were analyzed. Surgical interventions were performed using the KARL STORZ endovideosurgical stand, with the ability to work in double mode: with white light visualization and ICG-fluorescent visualization. In 14 cases, intraoperative RLN monitoring was performed using the ISIS C2 neuromonitor («Inomed», Germany), in 18 cases RLN imaging was performed in standard white light, and in another 20 cases – in ICG-fluorescence mode. Results. Endoscopic hemithyroidectomy from axillary access was performed according to the standard method in white light mode until the anatomical structure was detected based on the topographic location, diameter and color of the corresponding RLN. Then the patient received intravenous administration of the drug with a volume of 5.0 ml. The camera switched to the NIR range, effective fluorescence in the operating field area appeared after 10-15 seconds and lasted up to 15 minutes. In 9 patients, the anatomical structure detected in the standard mode did not change its whitish color when the camera was repeatedly switched to NIR mode and was regarded as RLN. In 6 patients, the anatomical structure resembling RLN, when switching the camera to NIR mode, turned bright blue or green depending on the selected spectrum, which corresponds to the blood vessel, and therefore the search for the RLN continued. In 5 patients, in the projection of the possible location of the RLN in the white light mode, several anatomical structures were simultaneously detected that run parallel to each other along the side wall of the trachea, similar in color, diameter and structure. In these observations, only the introduction of ICG to change the color when switching camera modes allowed to distinguish blood vessels from the RLN.

In the postoperative period, in the group of patients who used the ICG-fluorescent RLN imaging technique, there were no violations of the mobility of the vocal folds according to the results of laryngeal endosonography. Of the 14 patients whose RLN control was performed using variable neuromonitoring, 1 observation showed transient laryngeal paresis. In the group of patients whose RLN was visualized only in the standard white light mode, persistent paresis of the vocal fold was diagnosed in 1, and transient paresis was diagnosed in 1 more patient.

Conclusion: Fluorescent imaging using ICG allows differentiating vascular and neural structures, thereby evaluating the course of the RLN, and may have certain clinical prospects for thyroid endoscopic surgery.

**Key words: indocyanin green, recurrent laryngeal nerve, thyroid gland, endoscopic hemithyroidectomy**

Концепция безопасности в хирургии щитовидной железы (ЩЖ) заключается в сохранении кровоснабжения околощитовидных желез и целостности возвратных гортанных нервов (ВГН). Травма ВГН приводит к парезу либо параличу гортани, что существенно снижает качество жизни пациента, а в ряде случаев является инвалидизирующим осложнением. При эндовидеоскопических вмешательствах на ЩЖ, число которых ежегодно возрастает, эта проблема приобретает особую актуальность в связи с трудностями контроля хода ВГН на протяжении из-за небольшой рабочей полости. Кроме того, в ряде случаев в связи с некорректной цветопередачей визуально довольно сложно отличить ВГН от рядом расположенных кровеносных сосудов.

Безусловно, в настоящее время золотым стандартом контроля за целостностью ВГН является переменный или постоянный интраоперационный нейромониторинг [1-4]. Но, к сожалению, даже в специализированных хирургических клиниках в рутинной работе не всегда имеется возможность использования этой технологии.

Для улучшения качества визуализации ВГН при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ мы применили интраоперационную флюоресценцию с использованием индоцианина зеленого (препарат «Индоцианин зеленый – Пульсион» (ICG, Германия)).

ICG – флуоресцентный краситель для ближнего инфракрасного (NIR) диапазона, который

используется уже несколько десятилетий при ангиографии в офтальмологии, гепатологии, кардиологии [5; 6]. В последние годы благодаря появлению эндовидеоскопических комплексов, позволяющих получать флюоресцентное изображение в NIR-диапазоне, возможности применения методики значительно расширились, так как хирурги смогли увидеть то, что скрыто в обычном световом спектре. В настоящее время препарат используется в онкохирургии для определения радикальности резекции опухоли, выявления путей лимфооттока с сигнальными лимфоузлами. Имеются работы, в которых ICG успешно использовался при установлении границ резекции в ходе сегментэктомии легких и печени [7-9]. Исследования, в которых применялся ICG при операциях на ЩЖ, немногочисленны, и в основном посвящены применению этого препарата для флюоресценции околощитовидных желез. С целью визуализации анатомических структур, в частности ВГН, при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ, ICG не применялся, о чем свидетельствует отсутствие исследований в доступной литературе. В этой связи анализ первого опыта использования ICG для визуализации ВГН при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ представляет научно-практический интерес.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с октября 2017 г. по февраль 2020 г. в отделении эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ были выполнены 52 эндовидеоскопические

гемитиреоидэктомии из подмышечного доступа, из них: с инсуффляцией CO<sub>2</sub> – 29, с использованием механического лифтинга с помощью ретрактора Modena – 23. Пациентами были 48 женщин, 4 – мужчин, в возрасте 19-62 лет, средний возраст составил 43,8±10,1 года. Предоперационное обследование пациентов осуществлялось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [10]. Для оценки подвижности голосовых складок в пред- и послеоперационном периоде всем выполнялось УЗИ гортани и фиброларингоскопия.

Основными критериями отбора для проведения эндоскопической операции являлись желание пациента избежать рубца на шеи, объем доли ЩЖ вместе с узлом не более 40 см<sup>3</sup>. Показанием к операции у 38 была фолликулярная неоплазия ЩЖ, у 9 – узловой токсический зоб, у 5 – узловой нетоксический зоб с компрессионным синдромом. Оперативные вмешательства выполнялись с помощью эндовидеохирургической стойки фирмы KARL STORZ (Германия).

У 14 больных интраоперационный контроль ВГН осуществлялся с помощью нейромонитора ISIS C2 («Inomed», Германия). Стандартная визуализация

операционного поля в белом свете проводилась 18 больным, NIR/ICG флуоресцентная – 20. Описание методики использования NIR/ICG флуоресценции при визуализации ВГН. Непосредственно перед применением индоцианин зеленый (25 мг) растворяли в 10 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор вводили струйно в кубитальную вену, в дозе 0,15 мг/кг массы тела, то есть 4-5 мл. После введения в вену свечение в области операционного поля появлялось через 10-15 секунд.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием критерия Стьюдента. За достоверную принималась разница средних значений при p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операций с использованием NIR/ICG-флуоресцентной визуализации достоверно не отличалась от продолжительности гемитиреоидэктомии с использованием переменного нейромониторинга ВГН (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты эндовидеоскопической гемитиреоидэктомии с использованием NIR/ICG визуализации, стандартного режима, нейромониторинга**

	NIR/ICG визуализация (n=20)	визуализация в белом свете (n=18)	нейромониторинг (n=14)
Длительность операции (мин)	92±11,4	82±8,4	93±9,6
Послеоперационный парез гортани			
Транзиторный стойкий	0	1	1
	0	1	0

В группе больных, которым применялся ICG, операция проводилась в режиме белого света до момента обнаружения анатомической структуры по топографическому расположению, диаметру и цвету напоминающей ВГН. После введения препараты мы отметили три основных варианта дальнейшего развития событий.

У 9 пациентов выявленная в стандартном режиме анатомическая структура при неоднократном переключении камеры в NIR-режим не меняла своего белесоватого цвета и была расценена как ВГН. Дальнейшие этапы операции по удалению доли ЩЖ осуществлялись под визуальным контролем ВГН в режиме белого света с периодическим переключением в NIR-режим. Эффективная флуоресценция сохранялась до 15 минут, что было достаточно для удаления доли железы под визуальным контролем хода нерва, в связи с чем повторно введение ICG не требовалось.

У 6 пациентов выявленная в стандартном режиме анатомическая структура, напоминающая ВГН, при переключении камеры в NIR-режим окрасилась в ярко-синий или зеленый цвет в зависимости от выбранного спектра, что свидетельствовало о том, что это кровеносный сосуд, поэтому поиск ВГН был продолжен. В дальнейшем у всех ВГН был обнаружен в режиме белого света и подтвержден ICG-флуоресценцией. В 2 случаях в связи с длительным поиском ВГН потребовалось повторное введение препарата.

У 5 пациентов в проекции возможного расположения ВГН в режиме белого света было одновременно выявлено несколько анатомических структур, схожих по цвету, диаметру и структуре и проходящих параллельно друг другу по боковой стенке трахеи. В этих наблюдениях только введение ICG позволило дифференцировать кровеносные сосуды, которые приобрели сине-зеленое свечение,

от ВГН, не изменившего свой цвет в режиме NIR-визуализации.

В группе больных, у которых при операции использовалась методика NIR/ICG-флуоресцентной визуализации ВГН, нарушений подвижности голосовых складок не отмечено.

В группе пациентов, у которых контроль ВГН осуществлялся с помощью нейромонитора, у 1 пациента был зафиксирован парез голосовой складки, который разрешился в течение недели на фоне медикаментозной терапии. Это осложнение, по нашему мнению, было связано с тракционной травмой ВГН.

В группе пациентов, у которых визуальный контроль за целостностью ВГН осуществлялся только в режиме стандартного белого света стойкий послеоперационный парез голосовой складки диагностирован у одного. В этом наблюдении в связи с повышенной васкуляризацией и кровоточивостью тиреоидной ткани (узловой токсический зоб) дифференцировать ВГН от проходящих рядом сосудов четко не удалось, и он был, по-видимому, механически поврежден. Еще у 1 больного этой группы зафиксирован транзиторный парез ВГН, разрешившийся через 3 недели, причиной которого, по-видимому, явилось дистанционное электрокоагуляционное воздействие при использовании энергетических устройств в непосредственной близости от нерва.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ первых результатов использования индоцианина зеленого при эндовидеоскопических операциях на щитовидной железе показал, что данная методика улучшает качество визуализации ВГН, позволяя дифференцировать его от сосудистых структур, и тем самым снижает вероятность его повреждения. Так при использовании NIR/ICG визуализации послеоперационного пареза гортани ни в одном случае не зафиксировано, тогда как при использовании лишь стандартного белого цвета он диагностирован у 2 пациентов.

В связи с отсутствием осложнений на введение препарата, включая аллергические реакции, методику NIR/ICG-флуоресцентной визуализации можно признать безопасной. Данная методика довольно проста в исполнении, что позволяет существенно не увеличивать длительность операции, а следовательно, и анестезиологического обеспечения.

Безусловно, методика NIR/ICG визуализации ВГН не может напрямую конкурировать с переменным, а тем более с постоянным интраоперационным нейромониторингом, так как не дает возможности оценивать сохранность функции ВГН, которая может нарушаться при его видимой анатомической целостности. К ее преимуществам можно отнести простоту выполнения, небольшие матери-

альные затраты, стандартное анестезиологическое обеспечение (нет необходимости в использовании коротких миорелаксантов). Таким образом, при отсутствии возможности использования нейромониторинга, методику NIR/ICG-флуоресцентной визуализации можно рекомендовать к внедрению в клиническую практику при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ для уменьшения числа повреждений ВГН.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационная флюоресценция с использованием ICG при эндовидеоскопических операциях на ЩЖ не является альтернативой нейромониторингу ВГН, но позволяет дифференцировать сосудистые и нервные структуры в операционном поле, предоставляя хирургу дополнительную информацию о ходе анатомических структур. Учитывая простоту выполнения и небольшие затраты, методика может иметь определенные перспективы в эндоскопической хирургии ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mirallié É., Caillard C., Pattou F., Brunaud L., Hamy A., Dahan M., Prades M. Does intraoperative neuromonitoring of recurrent nerves have an impact on the postoperative palsy rate? Results of a prospective multicenter study. *Surgery*. 2018;163(1):124-129. doi: 10.1016/j.surg.2017.03.029.
2. Yang S., Zhou L., Lu Z., Ma B., Ji Q., Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int. J. Surg.* 2017;39:104-113. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.086.
3. Crowther J. E., Ali D. B., Bamford J., Kang S. W., Kandil E. Intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery: the effect of surgical positioning. *Surg. Innov.* 2019;26(1):77-81. doi:10.1177/1553350618799786.
4. Marin Arteaga A., Pelsoni G., Leuchter I., Bedat B., Karenovics W., Triponez F., Sadowski S. M. Modification of the surgical strategy for the dissection of the recurrent laryngeal nerve using continuous intraoperative nerve monitoring. *World J. Surg.* 2018;42(2):444-450. doi: 10.1007/s00268-017-4277-z.
5. Reinhart M. B., Huntington C. R., Blair L. J., Heniford B. T., Augenstein V. A. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg. Innov.* 2016;23(2):166-75. doi:10.1177/1553350615604053.
6. Sato Y., Seimiya M., Yoshida T., Sawabe Y., Hokazono E., Osawa S, Matsushita K. Development of a simple indocyanine green measurement method using an automated biochemical analyser.

Ann. Clin. Biochem. 2018;55(4):491-495. doi: 10.1177/0004563217745895.

7. Mangano A., Masrur M. A., Bustos R., Chen L. L., Fernandes E., Giulianotti P. C. Near-infrared indocyanine green-enhanced fluorescence and minimally invasive colorectal surgery: review of the literature. *Surg. Technol. Int.* 2018;11(33):77-83. doi:10.23736/s0026-4733.18.07806-9

8. Egloff-Juras C., Bezdetsnaya L., Dolivet G., Lassalle H. P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int. J. Nanomedicine.* 2019;25(14):7823-7838. doi:10.2147/IJN.S207486.

9. Пищик В. Г., Коваленко А. И., Зинченко Е. И., Оборнев А. Д. Первый опыт применения флюоресценции с индоцианином зеленым для определения сегментарных границ при торакоскопических сегментэктомиях. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(4):75-82. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-4-75-82

10. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., Румянцев П. О., Фадеев В. В. 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

#### REFERENCES

1. Mirallié É., Caillard C., Pattou F., Brunaud L., Наму А., Дahan М., Prades М. Does intraoperative neuromonitoring of recurrent nerves have an impact on the postoperative palsy rate? Results of a prospective multicenter study. *Surgery.* 2018;163(1):124-129. doi: 10.1016/j.surg.2017.03.029.

2. Yang S., Zhou L., Lu Z., Ma B., Ji Q., Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int. J. Surg.* 2017;39:104-113. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.086.

3. Crowther J. E., Ali D. B., Bamford J., Kang S. W., Kandil E. Intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery: the effect

of surgical positioning. *Surg. Innov.* 2019;26(1):77-81. doi:10.1177/1553350618799786.

4. Marin Arteaga A., Pelsoni G., Leuchter I., Bedat B., Karenovics W., Triponez F., Sadowski S. M. Modification of the surgical strategy for the dissection of the recurrent laryngeal nerve using continuous intraoperative nerve monitoring. *World J. Surg.* 2018;42(2):444-450. doi: 10.1007/s00268-017-4277-z.

5. Reinhart M. B., Huntington C. R., Blair L. J., Heniford B. T., Augenstein V. A. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg. Innov.* 2016;23(2):166-75. doi:10.1177/1553350615604053.

6. Sato Y., Seimiya M., Yoshida T., Sawabe Y., Hokazono E., Osawa S, Matsushita K. Development of a simple indocyanine green measurement method using an automated biochemical analyser. *Ann. Clin. Biochem.* 2018;55(4):491-495. doi: 10.1177/0004563217745895.

7. Mangano A., Masrur M. A., Bustos R., Chen L. L., Fernandes E., Giulianotti P. C. Near-infrared indocyanine green-enhanced fluorescence and minimally invasive colorectal surgery: review of the literature. *Surg. Technol. Int.* 2018;11(33):77-83. doi:10.23736/s0026-4733.18.07806-9

8. Egloff-Juras C., Bezdetsnaya L., Dolivet G., Lassalle H. P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int. J. Nanomedicine.* 2019;25(14):7823-7838. doi:10.2147/IJN.S207486.

9. Pishchik V. G., Kovalenko A. I., Zinchenko E. I., Osborne A. D. The first experience of application of ICG-fluorescence for detection of segmental plane formation in thoracoscopic segmentectomy. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(4):75-82. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-4-75-82

10. Bel'tsevich D. G., Vanushko V. E., Mel'nichenko G. A., Rumyantsev P. O., Fadeyev V. V. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment in adults (2015). *Endocrine Surgery.* 2016;10(1):5-12. (In Russ.). doi: 10.14341/serg201615-12

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗОБЕ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ И МЕДИАСТИНАЛЬНОМ ЗОБЕ

Беляков И. Е., Александров Ю. К., Пампутис С. Н., Дякив А. Д.

Кафедра хирургических болезней, ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 15000, ул. Революционная, 5, Ярославль, Россия

**Для корреспонденции:** Александров Юрий Константинович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», e-mail: yka2000@mail.ru

**For correspondence:** Yuriy K. Aleksandrov, MD., head of the Department of Surgical diseases, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: yka2000@mail.ru

### Information about authors:

Belyakov I. E., <http://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

Aleksandrov Yu. K., <http://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

Pamputis S. N., <http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

Dyakiv A. D., <http://orcid.org/0000-0002-2124-0244>

### РЕЗЮМЕ

Изучены возможности и эффективность различных методов лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования у пациентов с патологией щитовидной железы, сопровождающейся компрессией органов шеи и верхнего средостения. Из общего числа оперированных больных были отобраны 69 пациентов с зобом больших размеров (средний объем  $231,51 \pm 102,27$  см<sup>3</sup>), из которых у 11 (15,9%) был установлен шейно-медиастинальный зоб. Доказана различная диагностическая эффективность лучевых методов при этой патологии на этапе предоперационной подготовки. Ультразвуковое исследование в силу особенностей метода нельзя считать объективным и информативным методом топической и дифференциальной диагностики при зобе большого размера. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются приоритетными методами при топической и дифференциальной диагностике медиастинального зоба и зоба большого размера.

**Ключевые слова:** зоб; компрессия органов; лучевая диагностика.

## THE RADIATION DIAGNOSTICS METHODS FOR THE LARGE SIZE GOITER AND MEDIASTINAL GOITER

Belyakov I. E., Aleksandrov Yu. K., Pamputis S. N., Dyakiv A. D., Pribytkov Yu. N.

Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, Russia

### SUMMARY

The possibilities and effectiveness of various methods of radiation diagnostics at the stage of preoperative examination in patients with thyroid pathology accompanied by compression of the neck and upper mediastinum were studied. 69 patients with large goiter (average volume  $231.51 \pm 102.27$  cm<sup>3</sup>) were selected from the total number of operated patients, of which 11 (15.9%) had a cervical mediastinal goiter. Different diagnostic effectiveness of radiological methods for this pathology at the stage of preoperative preparation has been proved. Ultrasound examination due to the features of the method cannot be considered an objective and informative method of topical and differential diagnostics for large goiter. X-ray CT and MRI are priority methods for the topical and differential diagnosis of mediastinal goiter and large goiter.

**Key words:** goiter; compression syndrome; radiation diagnostics.

В хирургии щитовидной железы (ЩЖ) одними из наиболее сложных разделов является диагностика и оперативное пособие при загрудинном (шейно-медиастинальном и медиастинальном) зобе и зобе больших размеров [1], которые могут быть не только причиной компенсированных нарушений дыхания и глотания, но и состояний угрожающих жизни больных. Пациенты с этой патологией длительное время не обращаются к врачам и не предъявляют жалоб. У 11% больных медиастинальный зоб обнаруживается случайно при рентгенографии грудной клетки. Увеличенная в объеме ЩЖ может не только сдавливать трахею, пищевод и магистральные сосуды шеи, но и нарушать их структуру

и целостность, особенно при раке ЩЖ [2]. Это отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и долговременном прогнозе [3]. По мнению разработчиков большинства национальных рекомендаций по заболеваниям ЩЖ, УЗИ является одним из основных методов при диагностике этой патологии [4]. Однако технические особенности и специфика метода не позволяют использовать его в полной мере при патологии средостения. Поэтому при загрудинном зобе и зобе большого размера дополнительно используются другие методы лучевой диагностики [5; 6]. Преимуществами рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) по срав-

нению с УЗИ являются фиксированные изображения, большое число срезов, полипроекционность и возможность получения объективной оценки [7], а также возможность коллегиального решения. Выбор методов диагностики должен определяться конкретной задачей – получением перед операцией максимальной информации о характере процесса с целью оценки реабилитационных рисков [8]. В работах, посвященных возможностям РКТ и МРТ при патологии ЩЖ [9;10], подчеркивается, что методы дают объективную информацию о количестве и размере узлов, их строении, кальцинатах, но информация о малигнизации узлов ЩЖ сомнительна [11]. Большинство авторов считают, что КТ и МРТ имеют большой потенциал при диагностике патологии ЩЖ [12;13], особенно при ретростернальном зобе [14], раке ЩЖ с подозрением на экстракапсулярное распространение [15], а также при эктопии и метастазировании [16]. Таким образом, вопросы оценки методов лучевой диагностики шейно-медиастинального зоба и зобов больших размеров остаются актуальными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования: оценить возможности методов лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) у пациентов с шейно-медиастинальным зобом и зобом больших размеров на этапе предоперационного обследования с позиции реабилитационных рисков.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты диагностики и лечения пациентов с зобом больших размеров (объем более 100 см<sup>3</sup>). Из общего числа прооперированных в 2016-2018 годах больных (628 человек) по данному признаку были отобраны 69 пациентов: 48 женщин (69,57%) и 21 мужчина (30,43%). Средний возраст больных составил 54,30±10,46 лет. Средний объем ЩЖ по данным патоморфологического исследования был 231,51±102,27 см<sup>3</sup>. Объем ЩЖ от 100 до 150 см<sup>3</sup> был у 25 человек (36,23%), 151-200 см<sup>3</sup> – у 16 (23,19%), 201-300 см<sup>3</sup> – у 16 (23,19%), 301 – 500 см<sup>3</sup> – у 8 (11,59%), более 500 см<sup>3</sup> – у 4 (5,80%), в том числе у одной пациентки - 1200 см<sup>3</sup>. По данным патоморфологического исследования, диффузный и многоузловой токсический зоб установлены у 24 человек (34,78%), узловой и многоузловой нетоксический зоб – у 29 человек (42,03%), аденомы ЩЖ – у 11 (15,94%), АИТ – у 2 (2,90%), рак ЩЖ – у 3 пациентов (4,35%). В 11 случаях (15,94%) установлен шейно-медиастинальный зоб с частично загрудинным расположением ЩЖ. Пациенты длительное время (от 3 до 35 лет) находились под наблюдением эндокринологов по поводу патологии ЩЖ. Анамнез менее 1 года не имел ни один пациент. Больные на этапе подготовки к операции амбулаторно были

консультированы по результатам лабораторных и инструментальных исследований (общеклинические анализы крови и мочи, расширенный биохимический анализ крови, ТТГ, свободных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в крови, ЭКГ, УЗИ). У всех пациентов амбулаторно было выполнено УЗИ органов шеи и верхнего средостения. Оно выполнялось в лечебно-профилактических учреждениях Ярославской и соседних областей (аппараты различного класса, врачи УЗИ, не имеющие специальную подготовку). УЗИ выполняли в режим серой шкалы, ЭД и ЦДК. На основании оценки представленных данных с целью объективной оценки реабилитационных рисков было принято решение о расширении диагностической панели за счет других методов лучевой диагностики. РКТ была выполнена 25 больным, а МРТ – 14 больным. Все пациенты затем были оперированы. Сравнительный анализ эффективности и информативности методов лучевой диагностики (УЗИ, РКТ и МРТ) проводился исходя из операционных данных и результатов патоморфологического исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных предоперационного обследования 69 пациентов с шейно-медиастинальным зобом и зобом больших размеров (средний возраст - 54,3±10,5 лет) показал, что моложе 40 лет было 11 человек, в возрасте 41-50 лет - 12, 51-60 лет - 20, 61-70 лет - 21, старше 70 лет – 5 пациентов. Коморбидная патология имела место у 75,3% больных, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были ХОБЛ (46,4%), ИБС (58,0%) и гипертоническая болезнь (63,8%). Прогрессивное ухудшение самочувствия пациенты чаще всего связывали именно с коморбидной патологией (характерной для пожилого возраста).

При первичном осмотре пациенты предъявляли жалобы на видимое утолщение передней поверхности шеи (84,1%), чувство дискомфорта и «комка» в области шеи (79,7%), увеличение шеи в объеме (79,7%), сердцебиение (31,9%), нарушение ритма сердца, раздражительность (65,2%), гипергидроз (47,8%), першение в горле, изменение голоса и т.д. Жалобы на затруднение дыхания и глотания, а также чувство удушья предъявляли 43 человека (62,3%). Несмотря на ожидание характерных компрессионных жалоб у 5 человек (7,2%) отсутствовали какие-либо субъективные ощущения. Значительное увеличение размеров ЩЖ было выявлено при инструментальном (рентгеновском и ультразвуковом) исследовании. Было установлено, что при преобладающих размерах правой доли над левой долей ЩЖ клинические проявления были минимальны.

УЗИ органов шеи и верхнего средостения, выполненное амбулаторно в режимах серой шкалы,

ЭД и ЦДК, не давало достоверной оценки распространенности и тяжести процесса в ЩЖ. Оценка протоколов УЗИ показала, что в 61,1% случаев объем и расположение ЩЖ не соответствовали размерам ЩЖ, установленным во время операции. «Большая» ЩЖ не была доступна для полного осмотра с помощью линейного датчика 7-14 МГц в связи с его техническими особенностями (длина 40 мм), что заставляло врачей УЗИ «складывать» несколько изображений, что искажало истинную картину. Во всех случаях при оценке ЩЖ данные УЗИ отмечены отклонения от операционных данных (измерение и взвешивание) в сторону занижения размеров и объема. Врачи УЗИ не всегда могли достоверно описать число узлов (при многоузловом зобе), часто ограничиваясь термином «конгломерат узлов». В 11 (15,9%) случаях причиной этих расхождений стало медиастинальное расположение ЩЖ, при котором не удалось визуализировать нижние края долей ЩЖ. Также установлены расхождения по размерам и объему узлов ЩЖ, их локализации и количеству, особенно часто это отмечалось при параэзофагеальном, ретротрахеальном и паравазальном расположении узлов ЩЖ.

Кроме того, у пациентов с «большими» зобами возникали сложности с оценкой узлов ЩЖ по системе TI-RADS, которая сегодня является международным эталоном заключения УЗИ. По большинству ключевых «больших» и «малых» УЗИ-признаков в протоколах УЗИ имелись оценки, но признаки «ровность контура» и «четкость границ» в части протоколов отсутствовали. Согласно протоколам УЗИ у 39 пациентов было дано заключение TI-RADS2, у 10 – TI-RADS3, у 8 – TI-RADS4, у 3 – TI-RADS5, в 9 (13,0%) случаях из-за сомнительных данных врачи УЗИ не смогли определить ранжирование узлов по системе TI-RADS. Это не позволило дать объективную оценку применения системы TI-RADS у пациентов с большими и медиастинальными зобами. Скорее всего этого указало на слабую сторону ее, в частности – ограниченность ее применения хорошо визуализируемыми при УЗИ узлами. В части протоколов УЗИ отсутствовало описание окружающих тканей и органов: сосудов, пищевода, гортани, лимфатических узлов. В протоколах УЗИ, как правило, не давалась оценка компрессии трахеи и пищевода. Таким образом, УЗИ при зобах большого объема и медиастинальных зобах оказалось недостаточно информативным. Все это позволило говорить о том, что при больших зобах УЗИ имеет недостаточную информативность. При анализе протоколов чувствительность УЗИ составила 56,4%, специфичность 60%, диагностическая эффективность 79,6%. При проведении ROC-анализа установлено, что AUC равняется 0,755 (95% ДИ = 0,688–0,804), чувствительность 83,55%, специфичность 79,71%. Данные параметры говорят о невы-

сокой диагностической эффективности УЗИ при изучаемом варианте патологии. Анализ диагностической эффективности УЗИ у пациентов с зобами большого объема показал, что УЗИ нельзя считать универсальным методом диагностики патологии ЩЖ, так как он имеет определенные ограничения.

Наряду с УЗИ у 39 пациентов с зобами большого размера и медиастинальным зобом на этапе уточняющей диагностики использовались и другие методы лучевой диагностики (РКТ – у 25 больных, а МРТ – у 14 больных). Основной задачей РКТ/МРТ было выявление сдавления и смещения органов шеи и средостения увеличенной ЩЖ. Цели исследований и направленность результатов были одни и те же, в связи с этим была проведена комплексная оценка обоих методов. РКТ и МРТ выполняли в режимах, применяемых для «мягкотканых» образований в трех перпендикулярных плоскостях, дифференцировали мягкотканые (мышцы, жировая ткань, сосуды, гортань, ЩЖ, трахею) и костные структуры (позвонки, ребра, ключицы, подъязычная кость). Угол между коронарной и сагитальной проекциями составлял 20-35°, поле обзора – 200x200 мм, толщина среза – 3-5 мм. Разрешающую способность увеличивали за счет методики болюсного «усиления» изображения (контрастирование). «Зона интереса» – от середины грудины до нижней челюсти. Ориентирами были позвонки, подъязычная кость, рукоятка грудины, ключицы, бифуркация трахеи, гортань. Изображение в 3-х проекциях позволяло зафиксировать истинные размеры ЩЖ, оценить ее локализацию и синтопию с органами шеи и средостения. При РКТ получали изображения в 3D режиме, что давало возможность выполнения трехмерной реконструкции на этапе планировании операции.

При анализе РКТ/МРТ исходили из того, что на сканах каждый орган имеет свойственную ему плотность и коэффициент поглощения (шкала Хаунсфилда). Эталон для сравнения была нормальная ЩЖ, которая на сканах имела вид двух овалов с относительно ровными контурами, хорошо ограниченными от окружающих тканей, с плотностью от 60 до 80 HU (среднее значение –  $70 \pm 10$  HU). Из-за того, органы шеи и верхнего средостения имели похожую плотность, при РКТ дифференцировка анатомических структур и органов была затруднена, но контрастное усиление позволяло частично улучшить картину РКТ,

На сканах РКТ/МРТ при зобах «больших» размеров визуализировалась увеличенная ЩЖ, в 18 случаях отмечена деформация и смещение близлежащих мягкотканых структур. «Большая» ЩЖ имела неоднородные высокие значения затухания по сравнению с соседними тканями. При диффузном зобе регистрировали границы и контуры долей ЩЖ. Капсула ЩЖ прослеживалась четко.

Распределение контраста в ЩЖ было равномерным. Узлы ЩЖ имели различные признаки, косвенным образом говорящие о характере процесса, определялись кальцинаты и кистозные полости. Денситометрические характеристики плотности объемных образований ЩЖ были различными. При РКТ большинство доброкачественных узлов имели гомогенную структуру, в первую очередь это касалось аденом ЩЖ. В отличие от РКТ при МРТ доброкачественные узлы ЩЖ всегда имели неоднородную структуру, при наличии коллоида фиксировали гиперинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ, в солидных узлах - гетерогенный сигнал на T2 ВИ. В коллоидных узлах ЩЖ часто имелся фиброз и кальциноз, которые давали снижение МР-сигнала. В то же время РКТ/МРТ в отличие от УЗИ не предоставляли информацию при небольших очаговых образованиях невысокой плотности.

При раке ЩЖ (3 пациента) контуры во всех случаях были неровные и нечеткие, в 2 случаях капсула ЩЖ четко не визуализировалась и отмечалась инфильтрация окружающих тканей. МР-сигнал был сниженным, регистрировался изоинтенсивный неоднородный сигнал на T1 ВИ, что говорило о преобладании солидного компонента, на T2 ВИ сигнал был неоднородным.

Наиболее ценная информация была получена при оценке трахеи и пищевода. Применение болюсного контрастирования дало возможность достоверной регистрации структуры и положения этих органов, расположенных рядом с ЩЖ. На сканах отмечали места сужения и смещение трахеи, что имело значение при планировании интубации (по фибробронхоскопу или freehand). Это имело существенное значение при выборе оперативного пособия. При шейно-медиастинальном зобе РКТ/МРТ позволили реально оценить расположение и истинные размеры ЩЖ. В 7 случаях было установлено вертикальное положение ЩЖ, в 2 случаях - продольное предтрахеальное положение, в 2 случаях - кранио-каудальное смещение и рост ЩЖ в ретротрахеальное пространство. При оценке сканов РКТ/МРТ в 25 случаях установлена компрессия трахеи различной протяженности и степени сужения, в 4 случаях - пищевода, в 3 - поворот, смещение и деформация гортани. Полученные данные позволили объективно оценить реабилитационные риски интубации трахеи, возможные сложности в ходе операции и подготовиться к ним.

При анализе протоколов и изображений РКТ/МРТ было установлено, что у 36 (92,3%) пациентов результаты исследований (объем и структура ЩЖ) соответствовали операционным данным. На основании ROC-анализа было подтверждено, что при шейно-медиастинальных зобах и зобах большого размера РКТ/МРТ являются методами высокого качества: AUC=0,907 (95%ДИ=0,832-945),

чувствительность - 92,7%, специфичность - 87,8%. Сравнительный анализ диагностической эффективности методик (РКТ и МРТ) не проводился из-за малого числа наблюдений. Предварительная ориентировочная оценка показала, что РКТ по информативности уступает МРТ.

Проведенная оценка возможностей различных методов лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) при шейно-медиастинальных зобах и при зобах «большого размера» установила, что все они дают важную предварительную информацию о характере патологических изменений и дополняются друг друга, поэтому все они являются обязательными и должны быть в программе предоперационного обследования больных с ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>. Также исследование установило, что УЗИ имеет невысокие критерии диагностической эффективности у пациентов с ЩЖ больших размеров, даже при локализации зоба выше грудины и ключиц. Анализ показал, что при зобах большого размера шейно-медиастинальной локализации РКТ/МРТ в плане информативности имеют значительные преимущества перед УЗИ, в том числе, выполненном на аппаратах экспертного класса. Поэтому при оценке реабилитационных рисков на этапе предоперационной подготовки пациентов с ЩЖ более 100 см<sup>3</sup> выполнение РКТ/МРТ является обязательным. Клинические проявления при зобе «большого размера» с позиции выявления компрессионного синдрома не достоверны и не зависят от объема ЩЖ, поэтому их можно с значительной критикой можно использовать при формулировке показаний к выполнению операций. Имеется прямая зависимость компрессии органов шеи и средостения при шейно-медиастинальной от объема ЩЖ, это дает основание утверждать, что отсутствие клинических проявлений компрессии при медиастинальном зобе и зобе большого размера, выявленные при УЗИ, не могут быть основанием для отказа выполнения РКТ/МРТ. При оценке реабилитационных рисков у пациентов с заболеваниями ЩЖ методы лучевой диагностики имеют важное значение, поскольку позволяют достоверно оценить структурные изменения не только в ЩЖ, но и в органах, расположенных рядом с ней. Математический анализ вероятности выявления значимых межорганных изменений в области шеи и верхнего средостения у пациентов с зобами более 100 см<sup>3</sup> показал, что приоритетными методиками являются РКТ и МРТ, а УЗИ и клиническое исследование имеют ограничения методического характера.

#### ВЫВОДЫ

1. УЗИ, РКТ и МРТ при зобах объемом более 100 см<sup>3</sup> являются обязательными методами предоперационного обследования, поскольку позволяют оценить реабилитационные риски.

2. УЗИ обладает невысокими диагностическими возможностями при ЩЖ объемом более 100 см<sup>3</sup>: AUC - 0,755 (95% ДИ = 0,688–0,804), чувствительность 83,55%, специфичность 79,71%.

3. При зобах более 100 см<sup>3</sup> и медиастинальном зобе РКТ/МРТ являются высоко информативными методами: AUC - 0,907 (95% ДИ=0,832–945), чувствительность 92,7%, специфичность 87,8%, позволяющими планировать анестезиологическое пособие и ход операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гостимский А. В., Романчишен А. Ф., Селиханов Б. А., Лисовский О. В., Гавщук М. А., Прудникова М. Д. Неотложные и срочные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией органов шеи и средостения. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3):74–80.

2. Cabanillas M. E., McFadden D. G., Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–95. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6

3. Пиксин И. Н., Вилков А. В., Давыдкин В. И., Голубев А. Г., Пряников И. Р. Особенности лечебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3):221–227.

4. Welkoborsky H. J., Jecker P. Ultrasonography of the Head and Neck. *An Imaging Atlas*. Springer International Publishing. 2019: 365. doi:10.1007/978-3-030-12641-4.

5. Тимофеева Л. А. Приоритетность методов лучевой диагностики при верификации патологии щитовидной железы. *REJR* 2019; 9(1):227–233. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-1-227-233.

6. Flukes S., Lenzo N., Moschilla G., Sader C. Positron emission tomography-positive thyroid nodules: rate of malignancy and histological features. *ANZ J Surg*. 2016;86(6):487–491. doi:10.1111/ans.12834.

7. Roman S. A., Sosa J. A., Solórzano C. C. Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *A Practical Guide*. Springer International Publishing AG. 2017:459.

8. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Криволапов Д. С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(1):37–46.

9. Noda Y., Kanematsu M., Goshima S., Kondo H., Watanabe H., Kawada H., Bae K. T. MRI of the

thyroid for differential diagnosis of benign thyroid nodules and papillary carcinomas. *Am J Roentgenol*. 2015;204:W332–5. doi:10.2214/AJR.14.13344

10. Lee C., Chalmers B., Treister D., Adhya S., Godwin B., Ji L., Groshen S., Grant E. Thyroid lesions visualized on CT: sonographic and pathologic correlation. *Acad Radiol*. 2015 Feb;22(2):203–9. doi:10.1016/j.acra.2014.08.007.

11. Peng W., Liu C., Xia S., Shao D., Chen Y., Liu R., Zhang Z. Thyroid nodule recognition in computed tomography using first order statistics. *Biomed Eng Online* 2017;16:67. doi:10.1186/s12938-017-0367-2

12. Liu C., Chen S., Yang Y., Shao D., Peng W., Wang Y., Chen Y., Wang Y. The value of the computer-aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images. *Quant Imaging Med Surg*. 2019 Apr;9(4):642–653. doi: 10.21037/qims.2019.04.01.

13. Wang H., Wei R., Liu W., Chen Y., Song B. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules. *BMC Med Imaging*. 2018 Dec 3;18(1):50. doi:10.1186/s12880-018-0294-0.

14. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One*. 2014 Oct 20;9(10):e110300. doi:10.1371/journal.pone.011030015.

15. Saeedan M. Bin, Aljohani I. M., Khushaim A. O., Bukhari S.Q., Elnaas S. T. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. *Insights Imaging* 2016;7:601–17. doi:10.1007/s13244-016-0506-5

16. Khasawneh A., Takeshita Y., Hisatomi M., Kawazu T., Fujita M., Okada S., Namba Y., Shimizu Y., Yanagi Y., Asaumi J. Incidental findings in the thyroid gland on computed tomography images of the oral and maxillofacial region. *Oncol Lett*. 2020 Mar;19(3):2005–2010. doi:10.3892/ol.2020.11298.

#### REFERENCES

1. Gostimsky A. A., Romanchishen A. F., Selikhanov B. A., Lisovsky O. V., Gavshuk M. A., Prudnikova M. D. Urgent operations for diseases of the thyroid gland complicated by compression in the neck and neck organs. *Tavrishesky medico-biologicheskyy Vestnik*. 2017: 20(3):74–80. (In Russ.).

2. Cabanillas M E, McFadden D G, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–95. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6

3. Piksin I. N., Vilkov A. V., Davydkin V. I., Golubev A. G., Pryanikov I. R. Features of therapeutic and diagnostic tactics for compression syndrome in patients with benign thyroid diseases. *Tavrishesky medico-biologicheskyy Vestnik*. 2017;20(3):221–227. (In Russ.).

4. Welkoborsky H. J., Jecker P. Ultrasonography of the Head and Neck. *An Imaging Atlas*. Springer

International Publishing. 2019;365. doi:10.1007/978-3-030-12641-4.

5. Timofeeva L. A. The priority of radiology methods in verification of thyroid disease. *REJR* 2019;9(1):227-233. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-1-227-233. (In Russ.)

6. Flukes S, Lenzo N, Moschilla G, Sader C. Positron emission tomography-positive thyroid nodules: rate of malignancy and histological features. *ANZ J Surg.* 2016;86(6):487-491. doi:10.1111/ans.12834.

7. Roman S. A., Sosa J. A., Solórzano C. C. Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. A Practical Guide. Springer International Publishing AG.2017:459.

8. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. *Military medical journal.* 2018;339 (1):37-46. (In Russ.).

9. Noda Y., Kanematsu M., Goshima S., Kondo H., Watanabe H., Kawada H., Bae K. T. MRI of the thyroid for differential diagnosis of benign thyroid nodules and papillary carcinomas. *Am J Roentgenol.* 2015;204:W332-5. doi:10.2214/AJR.14.13344

10. Lee C., Chalmers B., Treister D., Adhya S., Godwin B., Ji L., Groshen S., Grant E. Thyroid lesions visualized on CT: sonographic and pathologic correlation. *Acad Radiol.* 2015 Feb;22(2):203-9. doi:10.1016/j.acra.2014.08.007.

11. Peng W., Liu C., Xia S., Shao D., Chen Y., Liu R., Zhang Z. Thyroid nodule recognition in computed tomography using first order statistics. *Biomed Eng Online* 2017;16:67. doi:10.1186/s12938-017-0367-2

12. Liu C., Chen S., Yang Y., Shao D., Peng W., Wang Y., Chen Y., Wang Y. The value of the computer-aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images. *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Apr;9(4):642-653. doi: 10.21037/qims.2019.04.01.

13. Wang H., Wei R., Liu W., Chen Y., Song B. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules. *BMC Med Imaging.* 2018 Dec 3;18(1):50. doi:10.1186/s12880-018-0294-0.

14. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One.* 2014 Oct 20;9(10):e110300. doi:10.1371/journal.pone.011030015.

15. Saeedan M. Bin, Aljohani I. M., Khushaim A. O., Bukhari S.Q., Elnaas S. T. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. *Insights Imaging* 2016;7:601-17. doi:10.1007/s13244-016-0506-5

16. Khasawneh A., Takeshita Y., Hisatomi M., Kawazu T., Fujita M., Okada S., Namba Y., Shimizu Y., Yanagi Y., Asaumi J. Incidental findings in the thyroid gland on computed tomography images of the oral and maxillofacial region. *Oncol Lett.* 2020 Mar;19(3):2005-2010. doi:10.3892/ol.2020.11298.

## ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОДИНОЧНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛЬЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бликян К. М.<sup>1</sup>, Лукьянов С. В.<sup>1</sup>, Алубаев С. А.<sup>2</sup>, Сапронова Н. Г.<sup>1</sup>, Коноваленко П. В.<sup>1</sup>, Лукьянов Н. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр «Здоровье», 344011, пер. Доломановский, 70/3, Ростов-на-Дону, Россия

**Для корреспонденции:** Бликян Карина Михайловна, врач-хирург хирургического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: blikjankarina@mail.ru

**For correspondence:** Karina M. Blikyan, surgeon of the Department of Surgical Rostov State Medical University, e-mail: blikjankarina@mail.ru

### Information about authors:

**Blikyan K. M.**, <https://orcid.org/0000-0001-5889-7138>

**Lukyanov S. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>

**Alubaev S. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-6301-300X>

**Sapronova N. G.**, <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>

**Konovalevko P. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-0258-5378>

**Lukyanov N. S.**, <https://orcid.org/0000-0002-4691-417X>

### РЕЗЮМЕ

Благодаря современным методам исследования, выявление фолликулярных неоплазий стало возможным на этапе, когда опухоль имеет малые размеры. Данный факт способствует поиску оперативных вмешательств, где действительно соблюдается органосберегающий принцип. Цель: обоснование выбора оптимальной тактики лечения больных с одиночной фолликулярной опухолью ЩЖ для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов, подвергшихся хирургическому лечению.

Материал и методы. Основу исследования составил анализ результатов обследования и лечения 376 пациентов, которым при цитологическом исследовании биоптата ткани щитовидной железы, было дано заключение «фолликулярная неоплазия». На основании данных УЗИ проводились расчеты объемных показателей щитовидной железы и узлового образования. Все пациенты были разделены на 2 группы. I группе пациентов выполнялось оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии, II группе пациентов выполняли резекцию доли щитовидной железы с узловым образованием. Результаты. У пациентов I группы удаляется до 56,0±9,6% непораженной ткани щитовидной железы, при том, что в II группе исследования происходит удаление 2,7±1,8% интактной паренхимы. Таким образом, можно сделать вывод что при гемитиреоидэктомии удаляется более 50% здоровой функционирующей паренхимы щитовидной железы. Было установлено, что у пациентов, где объем узла занимает менее 40% от пораженной доли щитовидной железы целесообразно выполнение резекции доли без назначения заместительной терапии после операции. Заключение. Сравнительный анализ между группами исследования показал преимущества резекции доли с опухолью над традиционной гемитиреоидэктомией. Это в первую очередь, приводит к более высоким показателям качества жизни после операции.

**Ключевые слова:** фолликулярная неоплазия; щитовидная железа; хирургическое лечение.

## CHOICE OF THE METHOD OF SURGERY IN PATIENTS WITH A SINGLE THYROID FOLLICULAR TUMOR

Blikyan K. M.<sup>1</sup>, Lukyanov S. V.<sup>1</sup>, Alubaev S. A.<sup>2</sup>, Sapronova N. G.<sup>1</sup>, Konovalevko P. V.<sup>1</sup>, Lukyanov N. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>The clinical diagnostic center «Zdorovie», Rostov-on-Don, Russia

### SUMMARY

Due to modern methods, revealing follicular neoplasia became possible at the stage when it is small. This fact contributes to the search for surgical organ-saving interventions. Goal: to substantiate the choice of the optimal treatment tactics for patients with a single follicular thyroid tumor to improve the results of treatment and the quality of life of patients undergoing surgery. Material and methods. The basis of the study was an analysis of the results of the examination and treatment of 376 patients who were given a conclusion "follicular neoplasia" during cytological examination of thyroid biopsy sample. Based on the ultrasound data, volumetric nodular mass and thyroid parameters were calculated. All patients were divided into 2 groups. The first group of patients underwent hemithyroidectomy, the second group of patients underwent resection of the thyroid lobe with a nodule. Results. In patients of group I, up to 56.0±9.6% of unaffected thyroid tissue is removed, while in group II, 2.7±1.8% of intact parenchyma is removed. Thus, we can conclude that hemithyroidectomy foresees removal of more than 50% of sound thyroid parenchyma is removed. In patients where the volume of the node occupies less than 40% of the thyroid lobe, it is advisable to perform resection of the lobe without replacement therapy after surgery. Conclusion. A comparative analysis between the study groups showed the advantages of resection of the lobe with the tumor over hemithyroidectomy. This primarily leads to higher quality of life after surgery.

**Key words:** follicular neoplasia; thyroid; surgery.

Большинство хирургических вмешательств на щитовидной железе проводят при подозрении на наличие злокачественного процесса, а после гистологического исследования удаленного препарата, морфологи дают заключение о наличии доброкачественного процесса. Чаще всего так происходит, когда пациенту на основании данных тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) выставляется диагноз «фолликулярная неоплазия» (ФН). Наличие клеток фолликулярного эпителия в пунктате характерно как для фолликулярной аденомы (ФА), так и для фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) [1; 2; 3]. При этом, по цитологическим признакам определить морфологическую принадлежность таких образований довольно сложно. Стоит отметить, что только до 20% опухолей имеют злокачественный характер после проведения гистологического исследования [1]. В основном, речь идет о доброкачественных опухолях – ФА.

Благодаря современным методам исследования, выявление ФН стало возможным на этапе, когда опухоль имеет малые размеры [2; 4]. Данный факт способствует поиску оперативных вмешательств, где действительно соблюдается органосохранительный принцип. К таким оперативным вмешательствам относятся резекции щитовидной железы (ЩЖ), которые чаще всего применяются при расположении опухоли в перешейке ЩЖ [5; 6].

Цель исследования - обоснование выбора оптимальной тактики лечения больных с одиночной фолликулярной опухолью ЩЖ для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов, подвергшихся хирургическому лечению.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе отделения хирургического клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России за период с 2012 по 2017 годы. Основу исследования составил анализ результатов обследования и лечения 376 пациентов, которым при цитологическом исследовании биоптата ткани ЩЖ, полученного при ТАБ, было дано заключение ФН. Всем пациентам на догоспитальном этапе были выполнены общеклинические лабораторные и инструментальные обследования, проведена оценка уровня тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов и антител к тиреоидной пероксидазе, ультразвуковое исследование ЩЖ, пункционная ТАБ.

На основании данных УЗИ проводились расчеты объемов ЩЖ, объема узлового образования по формуле расчета эллипсоидных объектов Брунна, проведена оценка объемов узлового образования по отношению к объему ЩЖ и по отношению к

пораженной доле ЩЖ, проведено измерение объемов удаленной ткани ЩЖ, интактной ткани, тиреоидного остатка. Решение вопроса об объеме оперативного вмешательства принималось в ходе операции, на основании следующих данных: 1) характер процесса в узле по данным срочного интраоперационного гистологического исследования, 2) соотношение объемных показателей узлового образования к объему всей ЩЖ.

Таким образом, больные были поделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и характеру поражения: I группа составили 261 пациент, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомия (ГТЭ); II группа составили 115 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства в объеме резекции доли ЩЖ.

Обязательными условиями для проведения резекции было расположение узла в верхнем или нижнем полюсе ЩЖ, объем узлового образования не должен был быть более 50% от объема доли ЩЖ, согласие пациента на повторное оперативное вмешательство при наличии злокачественного процесса в ЩЖ по результатам окончательного гистологического исследования.

В I группе исследования было 210 (80,5 %) женщин и 51 (19,5 %) мужчин. II группа была представлена 25 (20,4 %) мужчинами и 90 (79,6 %) женщинами. Средний возраст пациентов II группы составил  $39,5 \pm 12,8$  лет, у пациентов I группы средний возраст составил  $43,8 \pm 13,6$  лет ( $p > 0,05$ ).

У пациентов I группы были выполнены оперативные вмешательства в объеме ГТЭ. Пациентам II группы исследования проводились оперативные вмешательства в объеме резекции доли ЩЖ с узлом [7]. Основные принципы предложенной методики заключаются в следующем: после обнаружения нижнего гортанного нерва и тиреотомии над узлом для определения точных границ новообразования выполняется экстрафасциальное удаление всей толщи сегмента доли (полюса), содержащего ФН, ушивание линии резекции доли; обнаруженный ранее нерв укрывается под фасцию швами, являющимися одновременно маркерами его локализации. Данные действия направлены на предупреждение повреждения нижнего гортанного нерва и облегчения удаления культи доли в случае ГТЭ.

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовали опросник SF-36 [8-10].

Всем пациентам исследуемых групп проводили обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами (Кеторолак, Кетопрофен) через час после оперативного вмешательства и через 6 часов. Интенсивность болевого синдрома измеряли через 6 часов после оперативного вмешательства. Для оценки болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде использовали визуаль-

ную аналоговую шкалу (ВАШ) [10]. На основании распределения баллов используется следующая классификация: 1) от 0 – 4 мм – боли нет; 2) от 5 – 44 мм – слабая боль; 3) от 45 – 74 мм – умеренная боль; 4) от 75 – 100 мм – сильная боль.

Для объективной количественной оценки состояния рубцов использовали шкалу оценки рубцов Stony Brook. Она включает в себя оценку характеристик рубца (ширины, высоты, цвета, общего вида, следов от шва) по двоичной системе (0 или 1 балл). Общая оценка составляет от 0 (наихудший вид) до 5 баллов (отличный вид).

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016. Для выбора метода проведения сравнительного анализа, первоначально каждая выборка проверялась на подчинение нормальному закону распределения. Для количественных выборок в группах исследования, которые не подчинялись нормальному закону распределения, определение значимости статистических различий показателей в группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Параметрический критерий t-критерий Стьюдента использовали для выборок, которые подчинялись

нормальному закону распределения, различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для оценки взаимосвязи двух порядковых признаков или порядковых и количественных признаков использовали метод непараметрического корреляционного анализа по Кендаллу. Оценка силы корреляции проводилась по значению коэффициента корреляции ( $r$ ):  $r \leq 0,25$  – слабая сила корреляции;  $r \geq 0,3-0,6$  – умеренная;  $r \geq 0,7$  – высокая сила коррелятивной связи. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при  $p < 0,05$ . Данные выборок были представлены в виде « $M \pm SD$ », где  $M$  – среднее значение показателя,  $SD$  – стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки преимуществ и недостатков резекций доли ЩЖ по сравнению с ГТЭ была проведена сравнительная характеристика основных этапов лечения пациентов исследуемых групп.

Средняя продолжительность оперативного лечения у пациентов II группы исследования составила  $45,2 \pm 7,0$  мин, у пациентов I группы исследования –  $66,0 \pm 4,2$  мин ( $p \leq 0,05$ ).

При сравнении болевого синдрома ВАШ были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1

### Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде

Степень выраженности боли	Группа I (n=261)	Группа II (n=115)	p
Боли нет	15 (5,7 %)	35 (30,4 %)	p ≤ 0,05*
Слабая боль	67 (25,7 %)	47 (40,8 %)	
Умеренная боль	149 (57,1 %)	26 (22,6 %)	
Сильная боль	30 (11,5 %)	7 (6,2 %)	

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  (критерий Манна-Уитни) – различия статистически значимы

Полученные данные, показывают, что у пациентов II группы выраженность болевого синдрома достоверно ниже, чем у пациентов I группы исследования ( $p \leq 0,05$ ). Послеоперационные осложнения наблюдались только в I группе исследования у 3 (1,2%) пациентов, которые были связаны с недостаточной электрокоагуляцией и привели к возникновению гематом. Случаев повреждения возвратного-гортанного нерва не наблюдалось ни в одной из исследуемых групп.

При анализе данных УЗИ непораженной паренхимы железы до операции и тиреоидного остатка через 12 месяцев после оперативного вмешательства были получены данные, свидетельствующие о достоверном уменьшении объема непораженной ткани ЩЖ у пациентов I группы исследования ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов I группы удаляется до  $56,0 \pm 9,6\%$  непораженной ткани ЩЖ, при том, что во II группе исследования происходит удале-

ние  $2,7 \pm 1,8\%$  непораженной паренхимы ЩЖ. Таким образом, можно сделать вывод что при ГТЭ удаляется более 50% здоровой функционирующей паренхимы ЩЖ.

В обеих клинических группах различий в гормональном фоне до проведения оперативного вмешательства не было. Через 12 месяцев после проведения оперативного вмешательства 246 (94,3%) пациентам I группы исследования нуждались в назначении заместительной терапии препаратами Левотироксина натрия под контролем ТТГ. Во II группе исследования назначение заместительной терапии было необходимо 14 (12,2%). Для выявления взаимосвязи между сохраняемым тиреоидным остатком доли и повышением уровня ТТГ был проведен корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Кендалла. При анализе был получен коэффициент корреляции равный -0,6 (тесная связь),  $p = 0,00001$ .

При отрицательной корреляции увеличение одного показателя влечет за собой уменьшение другого, то есть действует принцип обратной связи. У пациентов, где было сохранено свыше 65,0±3,2% ткани ЩЖ в прооперированной доле, уровень ТТГ оставался в пределах референсных значений. Отсюда следует вывод, что у пациентов, где объем узлового образования составляет менее 40% от объема пораженной доли ЩЖ, необходимости в назначении заместительной терапии нет.

При сравнении результатов оценки состояния рубца по шкале Stony Brook, средний балл у пациентов II группы составил 4,8±0,2, что соответствовало «отличному» виду рубца, у исследуемых I группы сумма баллов была равна 4,0±0,9, что характерно для «хорошего» вида рубца. Причиной

такого результата является длина рубца, у пациентов I группы исследования длина рубца составила 51,3±3,2 мм, во II группе средняя длина была равна 30,0±5,2 мм. Показатели КЖ (таблица 2) через 1 год после операции у пациентов II группы исследования были достоверно выше, чем у пациентов I группы исследования,  $p \leq 0,05$ . Преобладание физических проблем - 64,3±5,2 и эмоциональных проблем - 63,5±5,2 у пациентов I группы исследования приводило к низким показателям психологического здоровья и социальной активности. При опросе пациентов, «ключевым моментом» в низких показателях КЖ, является «зависимость от таблетки», то есть назначение заместительной терапии в послеоперационном периоде формирует у пациентов «мысли о наличии заболевания».

Таблица 2

Оценка КЖ пациентов исследуемых групп через 1 год после операции

Критерий	I группа (n=261) после операции	II группа (n=115) после операции	p *
Физическая активность	71,1±6,5	92,5±4,5	0,03
Ролевое функционирование	64,3±5,2	87,6±6,7	0,02
Роль эмоционального состояния	63,5±5,2	87,5±9,0	0,04
Интенсивность боли	52,3±3,4	89,7±5,3	0,02
Общее здоровье	74,7±6,8	85,4±5,6	0,04
Жизненная активность	59,5±8,3	87,2±5,3	0,03
Социальная активность	52±5,7	78,3±6,7	0,02
Психологическое здоровье	70,3±5,7	90,2±4,5	0,02

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  (t-критерий Стьюдента) – различия статистически значимы

#### ОБСУЖДЕНИЕ

«Яблоком раздора» среди специалистов является объем оперативного вмешательства при узловой форме зоба. Существуют сторонники как органосохраняющего принципа при операциях на ЩЖ, так и сторонники радикальных операций. Вместе с тем, согласно работам P. Saravanan et al. [11], показатели самочувствия у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже, чем у здоровых людей. Авторы отметили, что пациенты с медикаментозной компенсации гипотиреоза чаще отмечали слабость, повышенную утомляемость, снижение памяти, чем в группе здоровых людей. В исследовании, также говорится о более плохих показателях кратковременной памяти, психоэмоционального фона и самочувствия в целом в группе больных с компенсированным гипотиреозом, нежели в группе здоровых исследуемых. Таким образом, у пациентов с компенсированным гипотиреозом КЖ уступает по многим шкалам (жизнеспособности, ролевого физического функционирования, социального функционирования, психического здо-

ровья) здоровым людям и пациентам с узловым эутиреоидным зобом. Также выраженность депрессии у пациентов, находящихся на заместительной терапии выше, чем в группе здоровых лиц и в группе пациентов с узловым эутиреоидным зобом. Одним из главных преимуществ органосохраняющих оперативных вмешательств является отсутствие заместительной терапии у пациентов в послеоперационном периоде. Данный факт улучшает КЖ пациентов, что связано с отсутствием пожизненной коррекции заместительной терапии. Всё большее число пациентов с ФН ЩЖ обращаются к хирургу на ранних стадиях заболевания, когда новообразование занимает небольшую часть ЩЖ. При небольших ФН и нормальной функции ЩЖ возможно выполнять операции в объеме резекция доли ЩЖ, что позволяет избежать заместительной терапии после операции.

#### ВЫВОДЫ

У пациентов, где объем узла занимает не более 40 % от пораженной доли ЩЖ целесообразно выполнение резекций без назначения заместительной

терапии после операции. Сравнительный анализ между группами исследования показал преимущества резекции доли над традиционными ГТЭ. В первую очередь, это связано с более высокими показателями КЖ после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А. Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. *Архив патологии*. 2018;80(1):37–45. doi:10.17116/patol201880137-45.
2. Колесников Н. Н., Титов С. Е., Малахина Е. С. Молекулярные технологии в цитологической диагностике материала пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы. *Новости клинической цитологии России*. 2015;19(1):43.
3. Боголюбова А. В. Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Архив патологии*. 2019;81(1): 46-51. doi:10.17116/patol2019810146.
4. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., Румянцев П. О., Фадеев В. В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узловой зоба у взрослых (2015). *Эндокринная хирургия*. 2016;10(1): 5-12. doi:10.14341/serg2016-15-12.
5. Baek J. H. Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography*. 2017;6(2):83–85. doi:10.14366/usg.17018.
6. Berber E., Bernet V., Fahey T.J. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid*. 2016; 26(3):331–337. doi:10.1089/thy.2015-0407.
7. Патент РФ на изобретение №2531467/20.10.2014. Бюл. № 29. Алубаев С. А., Хоронько Ю. В., Кательницкий И. И., Дмитриев А. В. Способ хирургического лечения фолликулярной опухоли щитовидной железы. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2531467C1\\_20141020](https://yandex.ru/patents/doc/RU2531467C1_20141020). Ссылка активна на 09.08.2020 г.
8. Trimboli P., Paone G., Zatelli M.C. Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns. *Endocrine*. 2017; 58(3):488–494. doi:10.1007/s12020-017-1277-6.
9. Choi Y. J., Baek J. H., Suh C. H. Core-needle biopsy versus repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules initially read as atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head Neck*. 2017; 39:361–369. doi:10.1002/hed.24597.
10. Even With 'Good' Cancer, Worry Persists After Successful Treatment. September 20, 2019. Available at: [https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp_1) Accessed August 9, 2020.

[https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp_1) Accessed August 9, 2020.

11. Saravanan P., Chau F., Roberts N. Psychological well-being in patients on «adequate» doses of L-thyroxine. *Clin. Endocrinol*. 2002;57(5):557–585. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x.

#### REFERENCES

1. Abrosimov A. Ju. The new international histological classification of thyroid tumors. *Archiv of pathology*. 2018;80(1):37–45. (In Russ). doi:10.17116/patol201880137-45
2. Kolesnikov N. N., Titov S. E., Malahina E. S. Molecular markers of cytological material from fine-needle aspiration biopsy of Thyroid Nodules. *Russian news of clinical cytology*. 2015;19(1):43. (In Russ).
3. Bogoljubova A. V. Histopathological and Molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *Archive of Pathology*. 2019;81(1):46-51. (In Russ). doi:10.17116/patol2019810146
4. 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. (In Russ). doi:10.14341/serg2016-15-12
5. Baek J. H. Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography*. 2017;6(2):83–85. doi:10.14366/usg.17018
6. Berber E., Bernet V., Fahey T.J. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid*. 2016;26(3):331–337. doi:10.1089/thy.2015-0407.
7. Patent RF for invention №2531467/20.10.2014. Bul. № 29. Alubaev S. A., Horon'ko Ju. V., Katel'nickij I. I., Dmitriev A. V. Method for surgical management of follicular thyroid cancer (In Russ). Available at: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2531467C1\\_20141020](https://yandex.ru/patents/doc/RU2531467C1_20141020). Accessed August 9, 2020.
8. Trimboli P., Paone G., Zatelli M. C. Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns. *Endocrine*. 2017;58(3):488–494. doi:10.1007/s12020-017-1277-6.
9. Choi Y. J., Baek J. H., Suh C. H. Core-needle biopsy versus repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules initially read as atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head Neck*. 2017;39:361–369. doi:10.1002/hed.24597
10. Even With 'Good' Cancer, Worry Persists After Successful Treatment. September 20, 2019. Available at: [https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/917800#vp_1) Accessed August 9, 2020.
11. Saravanan P., Chau F., Roberts N. Psychological well-being in patients on «adequate» doses of L-thyroxine. *Clin. Endocrinol*. 2002;57(5):557–585. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x.

## ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ВАКУУМНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Борсуков А. В.<sup>1</sup>, Тагиль А. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Смоленск, Россия

<sup>2</sup>Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 214006, Смоленск, Россия

**Для корреспонденции:** Тагиль Антон Олегович, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет, e-mail: anton.tagil95@gmail.com

**For correspondence:** Tagil Anton O., the Department of Radiology and Radiation Therapy, Smolensk State Medical University, e-mail: anton.tagil95@gmail.com

### Information about authors:

**Borsukov A. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

**Tagil A. O.**, <http://orcid.org/0000-0001-6400-8405>

### РЕЗЮМЕ

Одним из основных методов диагностики используемые при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) является ультразвуковое исследование (УЗИ). Несмотря на достаточный арсенал диагностических методов, позволяющий заподозрить узловые изменения щитовидной железы, биопсия с цитологическим исследованием является «золотым» стандартом в диагностических алгоритмах. Использование методов ультразвукового контроля для выполнения малоинвазивных вмешательств значительно облегчает манипуляцию и снижает риск развития возможных осложнений, но не исключает возможность их появления.

В связи со всем выше сказанным, возникает идея создания аппарата, способствующего облегчить выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) специалисту, снизить риск возможных осложнений и повысить информативность.

На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета было разработано устройство для повышения эффективности и информативности тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, и 26 (9,5%) пациентам, была выполнена тонкоигольная вакуумная аспирационная биопсия, при использовании созданного аппарата, благодаря которой у 18 (6,6%) пациентов было выявлено аденоматозное образование, у 5 (1,8%) пациентов обнаружены изменения по типу подострого тиреоидита, 3 (1,09%) случаев фолликулярной неоплазии.

В случаях, когда необходимо более высокое разряжение для забора цитологического материала, и разработанное устройство позволяет создать условия, которые повышают информативность и облегчают выполнения процедуры, кроме того появляется возможность выполнения процедуры одним специалистом, что снижает загруженность нескольких специалистов в отделении, занимающееся малоинвазивными вмешательствами.

**Ключевые слова:** медицинское оборудование; узловой зоб; УЗИ; малоинвазивные технологии; вакуум – пункция.

## FEATURES OF FINE-NEEDLE VACUUM ASPIRATION BIOPSY UNDER ULTRASOUND CONTROL IN PATIENTS WITH FOCAL THYROID PATHOLOGY

Borsukov A. V.<sup>1</sup>, Tagil A. O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Problem scientific research laboratory «Diagnostic researches and minimally invasive technologies», Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>The Department of radiology and radiation therapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

### SUMMARY

One of the main diagnostic methods used in diseases of the thyroid gland is ultrasound examination of the thyroid gland. Due to its availability and noninvasiveness, high information content, ultrasound is an extremely effective method of differential diagnosis of thyroid pathology. Despite the sufficient Arsenal of diagnostic methods that allows us to suspect nodal changes in the thyroid gland, a cytological biopsy is the "golden standard" in diagnostic algorithms. The use of ultrasound control methods for performing minimally invasive interventions significantly facilitates manipulation and reduces the risk of possible complications, but does not exclude the possibility of their occurrence.

In connection with all the above, there is an idea to create a device that helps to facilitate the performance

of a fine-needle aspiration biopsy to a specialist, reduce the risk of possible complications and increase the information content.

In the Problem scientific research laboratory «Diagnostic studies and minimally invasive technologies» of the Smolensk state medical University developed a device to increase the efficiency and informational content of fine-needle aspiration biopsy under the control of ultrasound navigation in patients with nodular formations of the thyroid gland. 26 (9.5%) patients were performed fine-needle vacuum aspiration biopsy using the created device, thanks to which 18 (6.6%) patients were found to have adenomatous formation, changes in the type of subacute thyroiditis were found in 5 (1.8%) patients, and 3 (1.09%) cases of follicular neoplasia.

In cases where a higher discharge is necessary for the collection of cytological material, and the developed device allows you to create conditions that increase the information content and facilitate the procedure, in addition, it is possible to perform the procedure by one specialist, which reduces the workload of several specialists in the Department dealing with minimally invasive interventions.

**Keywords: medical equipment; nodular goiter; ultrasound; minimally invasive technologies; vacuum puncture**

Йодный дефицит является важной социальной и медицинской проблемой в эндемичных районах Российской Федерации и Смоленской области, в частности. По данным ВОЗ, данной патологией страдают более 200 млн человек [1]. При этом злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) составляют 1–3% онкологических патологий. Распространенность злокачественных заболеваний ЩЖ в России в 2017 году составило 109 на 100 тысяч населения [2].

Одним из основных методов диагностики используемые при заболеваниях ЩЖ являются: пальпация ЩЖ и лимфатических узлов, определение уровня тиреоидных и тиреотропных гормонов, и ультразвуковое исследование (УЗИ). Благодаря доступности и неинвазивности, высокой информативности, УЗИ является крайне эффективным методом дифференциальной диагностики патологии ЩЖ [3; 4]. Несмотря на достаточный арсенал диагностических методов, позволяющий заподозрить узловое изменение ЩЖ биопсия с цитологическим исследованием является «золотым» стандартом в диагностических алгоритмах. Морфологическое исследование позволяет выявить и дифференцировать патологию ЩЖ на ранних стадиях, когда клинические проявления могут отсутствовать, а лабораторно – инструментальные результаты минимальны [5–8].

Использование методов УЗ контроля для выполнения малоинвазивных вмешательств значительно облегчает манипуляцию и снижает риск развития возможных осложнений, но не исключает возможность их появления [3].

В процессе или непосредственно после выполнения манипуляции могут возникнуть следующие осложнения: цервикалгия, связанная с повышенной болевой чувствительностью пациента; перфорация общей сонной артерии или внутренней яремной вены, что в последствие приводит к образованию гематомы, в зависимости от размеров которой, может привести к компрессии возвратного нерва, сдавливанию трахеи и/или пищевода, что способствует развитию характерных клинических симптомов (осиплость голоса, затруднения дыха-

ния, нарушение глотания); повреждение сосудов располагающиеся внутри ЩЖ с развитием внутрипаренхиматозных и подкапсульных гематом; перфорация трахеи; перфорация пищевода; повреждения поверхностных сосудов шеи с развитием подкожной гематомы [2].

Большая часть осложнений может быть связана как с недостаточным опытом врача, выполняющего процедуру, так и особенностями техники проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) [3]. Наиболее часто ТАБ осуществляют с использованием одноразовых шприцев разной емкости (5, 10, 20 мл<sup>3</sup>). Выполняют процедуру в большинстве случаев по методике «free hand» [3; 4; 8], что говорит о необходимости специалисту использовать сразу две руки в момент забора цитологического материала, это приводит сразу к нескольким проблемам: необходимости наличия двух специалистов для выполнения процедуры (врача УЗ диагностики, для постановки датчика и врача выполняющего забор материала), что может привести к нарушению в синхронности работы врачей и потери визуального контроля иглы и развитию осложнений, а также постоянные движения поршнем шприца, могут способствовать непроизвольному смещению иглы в сторону важных анатомических структур. Кроме того, разная плотность узловых образований в ЩЖ и неправильно подобраный объем шприца могут привести к «сухой биопсии» то есть, недостаточному забору материала и неинформативному результату цитологического исследования [3].

В связи со всем выше сказанным, возникает идея создания аппарата, способствующего облегчить выполнения ТАБ специалисту, снизить риск возможных осложнений и повысить информативность. При поиске подобных устройств был обнаружено несколько патентов [9; 10], на аппарат, создающий вышеуказанные условия, но имеющий некоторые особенности, во-первых, сложность конструкции, что влияет на цену аппарата, во-вторых, особенность использования нескольких игл разного диаметра значительно усложняет манипуляцию для врача. В данном исследовании раз-

работанное устройство имеет схожий идеологический принцип, но отличается как по техническому строению, так и особенностью в практическом использовании.

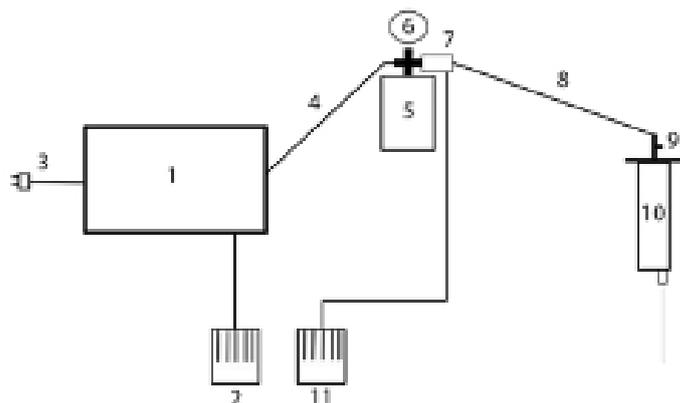
Цель данной работы - создание технического устройства для вакуумной ТАБ для повышения информативности и снижения риска осложнений проведения процедуры.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Физическое обоснование вакуум-биопсии основано на том, что в ходе исследования было выяснено, что шприц объемом 5 мл<sup>3</sup> создает отрицательное давление равное - 10 кПа, 10 мл<sup>3</sup> - - 21 кПа, 20 мл<sup>3</sup> - - 35 кПа, шприц Жане, объемом 160 мл<sup>3</sup>, создает давление - 83 кПа. В практической деятельности для ТАБ обычно используются шприцы объемом 10 и 20 мл<sup>3</sup>, в зависимости от очагового образования и анатомического размера кисти специалиста, выполняющего манипуляцию, так как 20 мл<sup>3</sup> шприц не всегда удобен за счет своего размера [3; 4; 8].

На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета было разработано устройство для повышения эффективности и информативности ТАБ под контролем ультразвуковой навигации у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. Прототипом для работы являлось устройство, разработанное Низовцевым А.В. и соавторами [9; 10].

Устройство представляет собой электрический вакуумный компрессор (1) с ножным включателем (2), соединенный посредством пневматического шланга повышенной прочности (4) с металлической емкостью (5), где создается отрицательное давление, к которой подключается вакуумметр (6), измеряющий показатели отрицательного давления и электромагнитный клапан (7) с ножным включателем (11), с присоединенным к нему прозрачным стерильным шлангом (8), второй конец которого подходит к переходнику (9), соединяющийся со шприцом (10) объемом 10 мл<sup>3</sup> (рис. 1).



**Рис. 1.** Устройство электрической вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии: 1 – электрический вакуумный компрессор, 2 – ножной включатель компрессора, 3 – включатель, 4 – шланг к емкости, 5 – емкость для создания отрицательного давления, 6 – вакуумметр, 7 – электромагнитный клапан, 8 – шланг к переходнику, 9 – стерильный переходник с заглушкой, 10 – одноразовый шприц, 11 – ножной включатель электромагнитного клапана.

Так как устройство должно работать в условиях соблюдения правил асептики и антисептики, в нем выделяют две зоны: нестерильную, которая включает в себя компрессор (1), ножные педали (2, 11), пневматическую трубку (4), соединяющуюся с металлической емкостью (5, 6), относящиеся к этой же зоне, а также электромагнитный клапан (7); и стерильную: пневматическая трубка (8), идущая от металлической емкости до стерильного соединителя (9), который контактирует со стерильным шприцом (10). Данное разделение позволяет все условия для работы в стерильных условиях и снижает риск развития воспалительных осложнений.

Работа устройства представляется следующим образом: вся аппаратная часть устройства находится позади хирургического стола со стороны головы пациента, чтобы специалист выполняющий процедуру мог наблюдать за показателями давления непосредственно перед манипуляцией к металлической емкости подсоединяется стерильная пневматическая трубка (8) с соединителем (9) для одноразового шприца. Из одноразового шприца (10) вытаскивается поршень и откладывается на столик, на котором находятся заранее подготовленные предметные стекла, сам корпус шприца вставляется в соединитель (9),

основная часть которого состоит из медицинской резины, что позволяет создать прочный контакт и в последующем стабильное разрежение. После этого пациенту выполняется УЗИ предположительно узлового образования с целью определения его структуры и плотности по данным компрессионной эластографии, для выбора наиболее оптимального отрицательного давления.

На этом заканчивается подготовительная часть и начинается непосредственное выполнение процедуры. Врач, осуществляющий манипуляцию, нажимает на ножную педаль (2), которая включает компрессор и начинает создаваться разрежение в металлической емкости (5) до необходимого уровня, который отображается на вакуумметре (6) и визуальным образом контролируется врачом. После этого выполняется непосредственная пункция узлового образования под контролем УЗИ навигации, как только игла определяется в нужной точке забора, врач нажимает педаль (11), что приводит к открытию электромагнитного клапана и созданное отрицательное давление в металлической емкости (5) переходит непосредственно в иглу и в шприц (10). Разрежение осуществляется до появления цитологического материала, дальше специалист убирает ногу с педали (11) и нажимает на ручной клапан сброса давления, который представляет собой маленькую кнопку, вставленную в соединитель (9) шприца, в результате происходит повышения давления в шприце до давления окружающей среды, что предотвращает заброс цитологического материала из иглы в просвет корпуса шприца. Игла удаляется из узла, после шприц удаляется из соединителя, в него вставляется поршень и цитологический материал выделяется на предметное стекло.

В период 2019–2020 гг было выполнено 273 ТАБ узловых образований ЩЖ под контролем

УЗ навигации, из них 26 (9,5%) пациентам проводилась манипуляция с помощью разработанного устройства. Большую часть пациентов составил женский пол ( $n = 238$  (87,1%)), средний возраст которых  $52,4 \pm 5,6$  года.

Пункционную биопсию выполняли под УЗ контролем аппарата Fujifilm Sonosite Edge оснащенный линейным датчиком частотой 6 МГц. Пункцию проводили иглой 21G длиной 4 см в комплекте с 10 мл шприцом методикой «Free hand». Пунктировали все узловые образования размером более 10 мм, а также узловые образования меньшего размера, но имеющие подозрительные УЗ признаки (TIRADS 4A и более) или высокие показатели лабораторных данных [11]. Весь пункционный материал помещался на 4 обезжиренных предметных стекла, приготавливали тонкие мазки, и отправлялись на цитологическое исследование с последующей фиксацией материала. [3;6]

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ТАБ под контролем УЗ навигации, осложнений в момент проведения и после манипуляции выявлено не было. В 1 (0,37%) случае была выявлена аллергическая реакция в виде дерматита на лейкопластырь, используемый для наложения стерильной повязки. Всего информативных случаев при первичном выполнении было 255 (93,4%), но 26 (9,5%) пациентам из 29 (10,6%) неинформативных случаев была выполнена повторная ТАБ, 3 (1,09%) пациента отказались от повторной процедуры. В 98,1% случаев узловые образования имели доброкачественный характер. При исследовании 2 (0,74%) пациентов было выявлена фолликулярная неоплазия. Все результаты цитологического исследования были классифицированы по Bethesda [12] (Таблица 1).

Таблица 1

Распределение пациентов согласно классификации Bethesda

Цитологическое заключение		Количество пациентов
I категория	Неинформативная пункция	29 (10,6 %)
II категория	Доброкачественное образование	239 (98,1%)
	Коллоидные	181 (74,4%)
	Аденоматозные	52 (21,3%)
	Хронический аутоиммунный тиреоидит	2 (0,8%)
	Подострый тиреоидит	4 (1,6 %)
III категория	Атипия неопределенного значения	1 (0,41%)
IV категория	Фолликулярная неоплазия	4 (1,6%)
V категория	Подозрение на злокачественную опухоль	0
VI категория	Злокачественная опухоль	0

Однако в части неинформативных случаев врачу-цитологу не хватало количества цитологического материала для информативного результата. Поэтому 26 (9,5%) пациентам, с их добровольного согласия, была выполнена тонкоигольная вакуумная аспирационная биопсия (ТВАБ). Во время забора материала было взято среднее значение отрицательного разряжения - 50 кПа. Данное давление позволило взять необходимое количество информативного материала, но при этом исключить дополнительную травматизацию тканей. У 18 (6,6%) пациентов было выявлено аденоматозное образование, у 5 (1,8%) пациентов обнаружены изменения по типу подострого тиреоидита, 3 (1,09 %) случаев фолликулярной неоплазии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тонкоигольная аспирационная биопсия является «золотым стандартом» в ранней диагностике рака ЩЖ. Однако в связи с особенностью проведения пункции по методике «free hand» могут возникнуть некоторые сложности, связанные как опытом специалиста проводящего процедуру, так и налаженностью работы двух специалистов, а также различной плотностью узловых образований может влиять на успешность процедуры, в таких случаях, когда необходимо создание более высокого разряжения для забора цитологического материала, и разработанное устройство позволяет создать условия, которые повышают информативность и облегчают выполнения процедуры, кроме того появляется возможность выполнения процедуры одним специалистом, что снижает загруженность нескольких специалистов в отделении, занимающиеся малоинвазивными вмешательствами.

Однако необходимо дальнейшее ведение исследования с целью точного подбора создаваемого отрицательного разряжения в зависимости от предполагаемой морфологической структуры узловых образований щитовидной железы, для исключения повышенной травматизации тканей от создаваемого вакуума.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Новикова А.А. Экологические аспекты заболевания раком щитовидной железы в смоленской области, проблемы диагностики и лечения (1986-2016). Смоленский медицинский альманах. 2018;4:51-55.
- Сенча А. Н., Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М.: МЕДпресс – информ; 2019.

- Борсуков А. В., Шолохов В. Н. Практическое руководство. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике. Смоленск; 2009.

- Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., Румянцев П. О., Фадеев В. В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узловых зоба у взрослых. Эндокринная хирургия, 2016;1(10):5-12. doi:10.14341/serg2015115-21

- Дедов, И. И., Мельниченко, Г. А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

- Дей Пранаб, Аспирационная пункция тонкой иглой. Трактровка результатов и диагностические проблемы. Под ред. Н. А. Шапира. М: Практическая медицина; 2015.

- Тимофеева Л. А., Диомидова В. Н., Воропаева Л. А. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы. Медицинский альманах. 2012;(4):120-123. doi:10.17816/kmj2157

- Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э. Современные аспекты диагностики узловых зоба. Эндокринная хирургия. 2014;8(3):5-13. doi:10.14341/serg201435-13

- Патент РФ на изобретение патент № R58025U1/10.08.08. Бюл. №22. Низовцев А.В., Трошин В.П. Способ взятия клеточных проб из тканей организма и устройство для его осуществления. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38462538>. Ссылка активна на 22. 06.2020.

- Патент РФ на изобретение патент №RU2330616C1/31.07.06. Бюл. №22. Низовцев А.В., Трошин В.П., Рудинский А.Н. Устройство для взятия клеточных проб из тканей организма. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2330616C1\\_20080810](https://yandex.ru/patents/doc/RU2330616C1_20080810) Ссылка активна на 22. 06.2020.

- Tessler F N, Middleton W D, Grant E G. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. In press; 2017;14 (5):587-595. doi: 10.1148/radiol.2018184008

- Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. J Am Soc Cytopath. 2017;6:217-22. doi: 10.1016/j.jasc.2017.09.002

#### REFERENCES

- Novikova A. A. Environmental aspects of thyroid cancer in the Smolensk region, problems of diagnosis and treatment (1986-2016). Smolensk medical almanac. 2018;4:51-55. (In Russ)
- Sencha A. N., Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex.

M.: Medpress-inform; 2019. (In Russ) doi:10.1007/978-3-030-14451-7

3. Borsukov A. V., Sholokhov V. N. Practical guide. Minimally invasive technologies under ultrasound navigation in modern clinical practice. Smolensk; 2009 (In Russ)

4. Beltsevich D. G., Vanushko V. E., Melnichenko G. A., Rummyantsev P. O., Fadeev V. V. Clinical recommendations of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis and treatment of (multi)nodular goiter in adults. *Endocrine surgery*. 2016;1(10): 5-12. (In Russ) doi:10.14341/serg2015115-21

5. Russian clinical recommendations. *Endocrinology*. Ed. by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ)

6. Dey, Pranab. Fine Needle Aspiration Cytology Interpretation and Diagnostic Difficulties. JP Medical Ltd; 2012. doi:10.5005/jp/books/12506\_8

7. Timofeeva L. A., Diomidova V. N., Voropaeva L. A. Comparison of the diagnostic value of radiation imaging methods for nodular formations of the thyroid

gland. *Smolensk medical almanac*. 2012;(4):120–123. (In Russ)

8. Beltsevich, D. G., Vanushko, V. E.. Actual questions for thyroid nodes diagnostic. *Endocrine Surgery*. 2014;8(3):5-13. (In Russ) doi:10.14341/serg201435-13

9. Nizovtsev A. V., Troshin V. P. Method of taking cell samples from body tissues and device for its implementation. Russian Federation patent R58025UU1. August 10, 2008.

10. Nizovtsev A. V., Troshin V. P., Rudinsky A. N. Device for taking cell samples from body tissues. Russian Federation patent №RU2330616C1. July 31, 2006.

11. Tessler F N, Middleton W D, Grant E G. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14 (5):587-595. doi: 10.1148/radiol.2018184008

12. Cibas E. S., Ali S. Z., The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopath*. 2017;6:217-222. doi: 10.1016/j.jasc.2017.09.002

## МОЖНО ЛИ ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК УЖЕ ПРИ СОНОГРАФИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Бутырский А. Г.<sup>1</sup>, Михайличенко В. Ю.<sup>1</sup>, Дубовенко В. В.<sup>2</sup>, Шупта Ю. Б.<sup>3</sup>, Бутырская И. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>ООО Клиника Генезис, 295026, РФ, ул. Семашко, 4а, Симферополь, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ РК РКБ имени Н. А. Семашко, 295017, РФ, ул. Киевская, 69, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Бутырский Александр Геннадьевич, к.мед.н., доцент кафедры общей хирургии МА имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

**For correspondence:** Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Associate-professor of the Department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

### Information about authors:

**Butyrskii A. G.**, <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

**Mikhaylichenko V. Yu.**, <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

**Dubovenko V. V.**, <http://orcid.org/0000-0001-5636-8283>

**Shupta Yu. B.**, <http://orcid.org/0000-0003-1168-544X>

**Butyrskaya I. B.**, <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

### РЕЗЮМЕ

Первичная диагностика злокачественных новообразований в щитовидной железе продолжает оставаться актуальной проблемой современной эндокринологии. Применяемые в комплексе клиническое исследование, УЗИ и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия позволяют сделать вывод о характере узла в щитовидной железе, но сохраняется довольно большое число ошибок, а исследования занимают много времени. Цель: оценка диагностической ценности ультразвуковых признаков, которые могут указывать на папиллярный рак щитовидной железы. Материал и методы: проведено наблюдательное многоцентровое ретроспективное сплошное исследование среди пациентов, прооперированных по поводу узлов щитовидной железы. В исследование вошли взрослые больные (18-78 лет) обоих полов. Выборке подверглись истории болезней пациентов с 2013 по 2019 годы. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от результатов окончательного гистологического исследования. Результаты: объектами исследования послужили 124 медицинские карты стационарных больных. У 32 из них после проводки был выставлен диагноз рак щитовидной железы (у 24 – папиллярный, у 8 – фолликулярный) и у 92 – доброкачественные узлы. Из исследованных признаков все, кроме умеренной гипоехогенности, достоверно отличались между доброкачественными узлами и папиллярным раком. При сравнении симптом «отсутствие тонкого гипоехогенного ободка» достигал границы достоверности подозрения на папиллярный рак. Сравнение показало, что папиллярный рак статистически отличается от доброкачественных узлов ( $p < 0,001$ ) и от фолликулярного рака ( $p < 0,05$ ). При этом у 2 из 24 больных с папиллярным раком (9%) при УЗИ не было обнаружено ни одного из упомянутых признаков; после сонографии все были отнесены к доброкачественным узлам. 21 из 24 пациентов (88%) с папиллярным раком с двумя и более положительными признаками были оценены правильно, 51 из 92 пациентов с доброкачественными узлами (56%) при УЗИ были оценены как папиллярный рак. Заключение: точность УЗИ при папиллярном раке примерно одинакова при наличии от 2 до 4 сонографических признаков; максимальная точность (74%) достигается при наличии 3 признаков. Точность УЗИ при наличии 1 или 5 признаков значительно ниже: в первом случае за счет низкой специфичности, а в последнем случае – за счет редкости одновременного сочетания. Фолликулярный рак идентифицировать при УЗИ невозможно.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, узлы, рак, ультразвуковая диагностика.

## CAN WE IDENTIFY HIGH DIFFERENTIATED CANCER IN THYROID ULTRASOUND IMAGING?

Butyrskii A. G.<sup>1</sup>, Mikhaylichenko V. Yu.<sup>1</sup>, Dubovenko V. V.<sup>2</sup>, Shupta Yu. B.<sup>3</sup>, Butyrskaya I. B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Clinic Genesis Ltd, Simferopol, Russia

<sup>3</sup>Semashko Crimean Regional Hospital, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Primary diagnostics of thyroid neoplasms remains actual issue of modern endocrinology. Comprehensive clinical examination, ultrasound, and fine needle biopsy enable to make a conclusion about thyroid nodule properties but with a lot of mistakes, and take much time. Aims: assessment of diagnostic value of ultrasound criteria those may direct at papillary thyroid cancer. Materials and methods: one carried out observation multicenter retrospective continuous research among patients undergone for thyroid nodules surgery. It included adult patients (18-78) of both sexes. Patients' case reports within 2013-2019 were sampled. Patients were shared

into 2 groups according to final histological results. Results: the objects of research were 124 in-patients' case reports. 32 of them were diagnosed thyroid cancer (24 - papillary, 8 - follicular), and 92 - benign nodules. Among searched criteria all (except hypoechogenicity) evidently differed between benign nodules and papillary cancer. In comparison criterion «absence of thin halo» reached the upper border of evidence of suspicion for papillary cancer. Multiple comparison indicated statistical difference between benign nodules ( $p < 0,001$ ) and follicular cancer ( $p < 0,05$ ). 2 of 24 papillary cancer patients (9%) in ultrasound did not demonstrate any criterion; all after this were arranged to benign nodules. 21 of 24 patients (88%) with 2 and more positive criteria were assessed correctly, but 51 of 92 benign nodules (56%) in ultrasound were assessed as papillary cancer. Conclusions: ultrasound imaging accuracy in thyroid papillary cancer is approximately equal in presence of 2 to 4 criteria; maximum accuracy (74%) is reached in presence of 3 criteria. In presence of 1 or 5 criteria is significantly lower: in 1 criterion due to low specificity, in 5 criteria - due to rarity of simultaneous combination. Follicular cancer can't be identified in ultrasound imaging.

**Key words:** thyroid nodules; thyroid cancer; diagnostic imaging; ultrasonography.

Узлы щитовидной железы (УЩЖ) – нередкое явление у людей всех возрастов. Выявляются они при клиническом осмотре или при ультразвуковом исследовании (УЗИ), причем частота выявления на УЗИ составляет 20-76% [1]. Чрезвычайно важным является дифференциальная диагностика доброкачественных (Д) и злокачественных УЩЖ. С.С. Серегин и соавторы указывают, что более, чем в 90% в описаниях УЗИ ЩЖ допускаются неточности, не позволяющие оценить распространенность роста новообразования в паренхиме и за ее пределами, возможность рецидива, состояние шейных лимфатических узлов [2].

Согласно клиническим рекомендациям РАЭ по диагностике и лечению узлового зоба [3], УЗ признаками УЩЖ, которые заставляют подозревать рак (Р) ЩЖ, являются: гипоэхогенная структура, неровный, нечеткий/полициклический контур, точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), преобладание высоты узла над шириной («выше чем шире»), гиперваскуляризация. Очень важным для диагностики РЩЖ следует признать и УЗ оценку лимфоузлов шеи.

В 2014 году увидели свет рекомендации Британской тиреоидной ассоциации по ведению рака ЩЖ с указанием признаков, характерных для злокачественных узлов; в 2015 году АТА предложила сонографические признаки, подозрительные на РЩЖ [4; 5]. В 2017 году Европейская тиреоидная ассоциация поддержала перечень УЗ признаков АТА, дополнив его наличием солидного компонента [6]. Следует отметить, что дифференциальная УЗ диагностика высококодифференцированных форм РЩЖ пока не нашла отражения в имеющихся клинических рекомендациях и нуждается в изучении.

Цель исследования – оценка диагностической ценности УЗ признаков, которые могут указывать на папиллярный (П)/фолликулярный (Ф) РЩЖ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное многоцентровое ретроспективное сплошное исследование среди пациентов, прооперированных по поводу УЩЖ. В

исследовании вошли взрослые больные без ограничения возраста и пола, прооперированные по поводу УЩЖ. Все пациентам амбулаторно проводилось УЗИ ЩЖ, в стационаре выполнялось оперативное вмешательство, объем которого зависел от предоперационных данных и операционных находок – от гемитиреоидэктомии до экстрафасциальной тиреоидэктомии с диссекцией центральной и боковой клетчатки шеи по показаниям. Объектами исследования послужили 124 медицинские карты стационарных больных с 2014 по 2018 годы. У 92 из них после проводки были верифицированы ДУЩЖ (группа 1), у 32 – РЩЖ (группа 2) (у 24 – ПРЩЖ (группа 2а), у 8 – ФРЩЖ (группа 2б)). Мода возраста обследованных составила 46 лет, мода размера узла 22 мм.

Для анализа были выбраны следующие УЗ признаки: умеренная или выраженная гипоэхогенность, неровный (полициклический) контур, наличие микрокальцинатов, «выше, чем шире» и отсутствие тонкого гипоэхогенного ободка.

Методы статистического анализа данных. Данные представлены в процентном формате. Мы сравнивали их методом непараметрической статистики с использованием показателя Пирсона ( $\chi^2$ ) для дискретных переменных;  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Также некоторые данные представлены в формате  $M \pm m$ , для них применялся вариационный анализ с использованием критерия Стьюдента. В некоторых ситуациях применялся метод множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Для статистического анализа использовали пакет программ MedStat.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в таблицах 1-4.

Из исследованных УЗ признаков все, кроме умеренной гипоэхогенности, достоверно отличались между группами 1 и 2а. Признак «отсутствие тонкого гипоэхогенного ободка» был сравним с другими по достоверности в группа 2а с учетом поправки для множественных сравнений, что делает его ценным диагностическим признаком для дифференциальной оценки УЩЖ.

Таблица 1

## Частота УЗ признаков (%) – группа 1vs группа 2а

	Группа 1	Группа 2а	X2	p
Умеренная гипоехогенность	37/92 (40%)	17/24 (39%)	0,02	>0,05
Выраженная гипоехогенность	18/92 (20%)	13/24 (54%)	24,8	<0,05
Полициклические/неровные контуры	25/92 (27%)	14/24 (58%)	19,7	<0,05
Микрокальцинаты	4/92 (4%)	9/24 (38%)	34,8	<0,05
Выше, чем шире	10/92 (11%)	8/24 (33%)	14,1	<0,05
Отсутствие тонкого гипоехогенного ободка	62/92 (67%)	22/24 (92%)	19,2	<0,05

Таблица 2

## Статистические показатели УЗ признаков в группе 2а

	Чувствительность	Специфичность	Точность
Умеренная гипоехогенность	39%	60%	50%
Выраженная гипоехогенность	54%	80%	67%
Полициклические/неровные контуры	58%	73%	66%
Микрокальцинаты	38%	96%	67%
Выше, чем шире	33%	89%	61%
Отсутствие тонкого гипоехогенного ободка	92%	33%	63%

Множественное сравнение показало, что среднее количество описанных признаков в группе 2а ( $2,87 \pm 0,23$ ) статистически отличается от группы 1 ( $1,73 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) и от группы 2б ( $1,58 \pm 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как сравнимо для групп 1 и 2б ( $p > 0,05$ ), что подтверждает трудности УЗ диагностики и дифференциальной оценки ФРЩЖ.

В группе 2а у 2 из 24 больных с ПРЩЖ (8%) (1 – с Т1а, 1 – с Т1б) при УЗИ не было выявлено ни одного из признаков, после исследования

был выставлен диагноз ДУЩЖ. У 22 из 24 пациентов (92%) с ПРЩЖ с 2 и более УЗ признаками диагноз был поставлен правильно. В группе 2б у 4 пациентов (50%) с послеоперационным диагнозом ФРЩЖ (у 2 – Т1б, у 1 – Т2, у 1 – Т3) УЩЖ при УЗИ были оценены как доброкачественные, что еще раз указывает на трудности диагностики ФРЩЖ. В группе 1 у 51 из 92 больных с ДУЩЖ (55%) при УЗИ был диагностирован ПРЩЖ (гипердиагностика).

Таблица 3

## Частота совокупности признаков – группа 1 vs группы 2а

	Группа 1	Группа 2а	X2	p
≥1 признака	78/92 (85%)	22/24 (92%)	0,07	>0,05
≥2 признаков	48/92 (52%)	21/24 (88%)	30,86	<0,05
≥3 признаков	21/92 (23%)	17/24 (71%)	46,25	<0,05
≥4 признаков	5/92 (5%)	11/24 (46%)	44,24	<0,05
5 признаков	2/92 (2%)	4/24 (17%)	13,09	<0,05

Очевидно, что наличие только одного признака не может быть достаточным для постановки диагноза ПРЩЖ, достоверная разница наблюдается, начиная с наличия 2 и более признаков. Наибольшая специфичность и точность наблюдается при наличии 3 и 4 признаков у одного пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 2009 году была предложена шкала (система) TIRADS, основанная на УЗ признаков, адаптиро-

ванных для РЩЖ. В системе TIRADS Kwak наличие 2 и более УЗ признаков (наличие солидного компонента вместо отсутствия тонкого гипоехогенного ободка) было предложено как маркер подозрительных УЩЖ [7].

В системе TIRADS French совокупность 4 признаков (неровные края, неправильная форма, микрокальцинаты и выраженная гипоехогенность) предложена в качестве маркера «подозрительности высокого уровня», умеренная гипоехогенность рас-

Статистические показатели совокупности признаков в группе 2а

	1 признак	2 признака	3 признака	4 признака	5 признаков
Чувствительность	92%	88%	71%	46%	17%
Специфичность	15%	48%	77%	95%	98%
Точность	54%	68%	74%	71%	58%

смагивается авторами как маркер средней степени риска [8]. Эти признаки предложено включить и в рекомендации ATA, и в общеевропейскую шкалу TIRADS. Шкала не проста, и вопрос о ее применении в рутинной практике продолжает оставаться открытым [7]. Нельзя не согласиться, что система TIRADS позволяет сделать стандартным протокол УЗИ ЩЖ, а также свести к минимуму субъективный фактор в его интерпретации [9].

В обзоре Е.Ю. Трофимовой и соавторов [10] указано, что РЩЖ может иметь различные УЗ признаки: структура узла может быть солидной (гипоэхогенной, изоэхогенной, гиперэхогенной), смешанной и кистозной. Гипоэхогенный солидный УЩЖ всегда подозрителен, особенно при изолированном узле у мужчин и при продолжающемся росте на фоне супрессивной терапии. Показано, что 60-70% злокачественных УЩЖ являются гипоэхогенными, 2-4% узлов – гиперэхогенными и 15-25% – изоэхогенными; опухоли со смешанной структурой составляют 5-10%. Как указывают авторы, чаще злокачественными оказываются УЩЖ размером более 30 мм с кистозно-солидной структурой, наличием анэхогенных участков и микрокальцинатов.

Проведенное исследование показывает, что необходимо четко различать умеренную и выраженную гипоэхогенность. Последняя выявляется значительно чаще при РЩЖ. Значимость умеренной гипоэхогенности как маркера злокачественного УЩЖ признается не всеми и нуждается в дальнейшем изучении в увязке с другими факторами риска. Рекомендации ATA [5] вообще не различают умеренную и выраженную гипоэхогенность. Они рассматривают гипоэхогенные солидные узлы при отсутствии других факторов риска как образования промежуточного риска с частотой выявления рака 10-20%.

Что касается отсутствия тонкого гипоэхогенного ободка, то этот симптом рассматривается как важный признак РЩЖ и до сих пор входит в диагностические алгоритмы [11; 12]. Он отнесен к девяти УЗ признакам, выделенным Комитетом TIRADS [6] для диагностики РЩЖ. Наше мнение в отношении этого признака пока нельзя считать окончательным.

Следует признать, что не существует патогномичного УЗ признака, который бы в единствен-

ном числе позволил дифференцировать доброкачественные и злокачественные УЩЖ, а тем более верифицировать РЩЖ. Отдельные признаки, например, микрокальцинаты, имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность. S. Takashima et al., изучив диагностическую значимость микрокальцинатов, показали, что признак имеет очень высокую точность и максимальную специфичность (76% и 93%) в прогнозировании РЩЖ, но низкую чувствительность (36%) [13].

Исследования TIRADS French [8] продемонстрировали чувствительность 95% и специфичность 52% для УЗИ. В нашей выборке аналогичные исследования продемонстрировали чувствительность 88% и специфичность 48%.

По данным T. Tugendsam et al. [8], при РЩЖ чувствительность экспертного УЗИ составила 64%. Ожидаемо, что в реальной практике прецизионная УЗ диагностика РЩЖ является проблемой. УЗИ остается оператор-зависимым исследованием. На чувствительность метода в выявлении РЩЖ влияют размер УЩЖ, характер изменений ткани ЩЖ, квалификация врача. Множественные узлы в ЩЖ уменьшают чувствительность УЗИ с 90% до 64% [10].

Ц. Дэлгэрэх и соавторы [14] описывают УЗ признаки РЩЖ: гипоэхогенность узла, неровность поверхности, нечеткий контур, неправильная форма, наличие кистозного компонента, отсутствие тонкого гипоэхогенного ободка, усиление васкуляризации, метастатическое поражение лимфатических узлов, которые, надо заметить, отличаются от данных в клинических рекомендациях. Их вывод: сочетание трех и более УЗ признаков с поражением регионарных лимфатических узлов с высокой вероятностью указывают на РЩЖ, что, в общем-то, согласуется и с нашими данными. Мы не принимали во внимание поражение лимфатических узлов, поскольку описание их в большинстве случаев не соответствует требованиям клинических рекомендаций [3]. Чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ, по данным авторов, составила 85,3%, специфичность — 75,3%, диагностическая точность — 74,2%.

По данным S. Takashima et al. [13], чувствительность и специфичность УЗ признаков составили: нечеткого контура как признака инвазивного роста соответственно 84% и 31%, анэхогенной струк-

туры как признака кистозной дегенерации – 42% и 79%, микрокальцинатов – 50% и 52%, гипоехогенного ободка как признака инкапсуляции – 42% и 88% соответственно. Их исследование показало, что ПРЩЖ чаще является гипоехогенным узлом с гетерогенной структурой и нечетким контуром.

Исследованные признаки, к сожалению, оказались практически бесполезными в дифференциальной диагностике ФР, этот диагноз верифицировать при УЗИ практически невозможно. У таких пациентов следует обратить внимание на симптом «узла в узле»; он должен заставить продолжить поиск РЩЖ [15]. С нами согласны А. М. Шулуто и соавторы [16], которые считают, что ПРЩЖ можно заподозрить при УЗИ, если это неинкапсулированный вариант (к числу патогномичных УЗ признаков относят гипоехогенность, неровный контур, часто в комбинации с участками повышенной эхогенности); а инкапсулированный ПРЩЖ и ФРЩЖ являются наиболее трудными для диагностики.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования показали необходимость применения нескольких сонографических симптомов и возможность заподозрить ПРЩЖ уже на этапе первичного обследования при высокой квалификации врача УЗД и экспертном качестве оборудования. Точность УЗИ примерно одинакова при наличии от 2 до 4 сонографических признаков; точность УЗИ при наличии 1 или 5 признаков значительно ниже: в первом случае за счет низкой специфичности, а в последнем случае – за счет редкости одновременного сочетания. Наибольшей точности (74%) достигает УЗИ при наличии 3 признаков из описанных в различных рекомендациях. Абсолютной точности диагностики ПРЩЖ при УЗИ на его сегодняшнем уровне достичь не удастся. Сомнительное значение пока имеет гипоехогенность, ее диагностическая ценность нуждается в дальнейшем изучении.

Невозможно идентифицировать ФРЩЖ при УЗИ, его сонографическая семиотика не имеет каких-либо специфических симптомов, особенно при УЗИ в первичном звене здравоохранения, где возможности исследования далеки от экспертных, а специалисты не нацелены на выявления такой специфической патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lim H, Devesa S. S., Sosa J. A. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United

States, 1974-2013. JAMA. 2017;317:1338–1348. doi:10.1001/jama.2017.2719

2. Серёгин С. С., Печеный А. П., Бежин А. И. Усовершенствование метода дооперационного ультразвукового исследования шеи при раке щитовидной железы. Вестник новых медицинских технологий. 2013;2:348-354.

3. Проект: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года). Эндокринная хирургия. 2015;1:15-21. doi:10.14341/serg2015115-21

4. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Clin Endocrinol. 2014;81(1):1–122. doi: 10.1111/cen.12515

5. 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;26:1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

6. Russ G., Bonnema S. J., Erdogan M. F. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017;6:225–237. doi:10.1159/000478927

7. Yoon J. H., Lee H. S., Kim E. K. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. Radiology. 2016;278:917–924. doi: 10.1148/radiol.2015150056

8. Tugendsam C., Petz V., Buchinger W. Ultrasound criteria for risk stratification of thyroid nodules in the previously iodine deficient area of Austria - a single centre, retrospective analysis. Thyroid Research. 2018;11:47-48. doi.org/10.1186/s13044-018-0047-8.

9. Тимофеева Л. А., Алешина Т. Н. Опыт применения современных методов лучевой визуализации в ранней диагностике рака щитовидной железы по Чувашской Республике. Современные проблемы науки и образования. 2017;1. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26069>. Ссылка активна 23.10.2019.

10. Трофимова Е. Ю., Волченко Н. Н., Гладунова З. Д. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы. Визуализация в клинике. 2000;17. Доступно по: <https://medi.ru/info/6779>. Ссылка активна 28.10.2019.

11. Grant E. G., Tessler F. N., Hoang J. K. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. J Am Coll Radiol. 2015;12:1272–1279. doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011

12. Yoon J. H., Han K., Kim E. K. Diagnosis and Management of Small Thyroid Nodules: A Comparative Study with Six Guidelines for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2017;283:560–569. doi: 10.1148/radiol.2016160641
13. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J. Clin. Ultrasound*, 1995; 23(3):179-184. doi:10.1002/jcu.1870230306
14. Дэлгэрэх Ц., Гончигсүрэн Д., Лхагвасүрэн Ц. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;1:131-133.
15. Kobayashi K, Ota H, Hirokawa M. “Nodule in Nodule” on Thyroid Ultrasonography. Possibility of Follicular Carcinoma Transformed from Benign Thyroid Tumor. *Eur Thyroid J*. 2017;6:101–107. doi: 10.1159/000452971
16. Шулуто А. М., Семиков В. И., Паталова А. Р. Возможности ультразвукового метода исследования в ранней диагностике рака щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017;176(2):38-44. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-2-38-44
17. Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225–237. doi:10.1159/000478927
18. Yoon J. H., Lee H. S., Kim E. K. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016;278:917–924. doi: 10.1148/radiol.2015150056
19. Tugendsam C., Petz V., Buchinger W. Ultrasound criteria for risk stratification of thyroid nodules in the previously iodine deficient area of Austria - a single centre, retrospective analysis. *Thyroid Research*. 2018;11:47-48. doi.org/10.1186/s13044-018-0047-8.
20. Timofeeva L. A., Aleshina T. N. Experience of using modern methods of radiological imaging in early thyroid cancer detection in the Chuvash Republic. *Modern problems of science and education*. 2017;1. (In Russ.). Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26069>. Ссылка активна 23.10.2019.
21. Trofimova Ye. Yu., Volchenko N. N., Gladunova Z. D. Diagnosis of thyroid cancer. *Vizualizacija v klinike*. 2000;17. (In Russ.). Доступно по: <https://medi.ru/info/6779>. Ссылка активна 28.10.2019.
22. Grant E. G., Tessler F. N., Hoang J. K. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:1272–1279. doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011
23. Yoon J. H., Han K., Kim E. K. Diagnosis and Management of Small Thyroid Nodules: A Comparative Study with Six Guidelines for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2017;283:560–569. doi: 10.1148/radiol.2016160641
24. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J. Clin. Ultrasound*, 1995; 23(3):179-184. doi:10.1002/jcu.1870230306
25. Delgerekh T., Gonchigsuren D., Lkhagvasuren T. Ultrasound diagnosis of thyroid cancer. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;1:131-133. (In Russ.).
26. Kobayashi K, Ota H, Hirokawa M. “Nodule in Nodule” on Thyroid Ultrasonography. Possibility of Follicular Carcinoma Transformed from Benign Thyroid Tumor. *Eur Thyroid J*. 2017;6:101–107. doi: 10.1159/000452971
27. Shulutko A. M., Semikov V. I., Patalova A. P. Possibilities of ultrasound method of research in early diagnostics of thyroid carcinoma. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2017;176(2):38-44. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625-2017-176-2-38-44

## REFERENCES

1. Lim H, Devesa S. S., Sosa J. A. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719
2. Seregin S. S., Pecheny A. P., Bezhin A. I. Improvement of preoperative ultrasound diagnostics of struma maligna. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2013;2:348-354. (In Russ.).
3. DRAFT: Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment). *Endocrine Surgery*. 2015;1:15-21. (In Russ.). doi:10.14341/serg2015115-21
4. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol*. 2014;81(1):1–122. doi: 10.1111/cen.12515
5. 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;26:1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
6. Russ G., Bonnema S. J., Erdogan M. F. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid

## ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ИНСУЛИНОМАХ

**Васильев И. А., Егоров А. В., Кондрашин С. А., Фоминых Е. В., Миронова А. В.**

*Клиника факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия*

**Для корреспонденции:** *Васильев Иван Алексеевич, к.м.н., хирург-онколог Университетской клинической больницы №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: vvc@list.ru.*

**For correspondence:** *Vasilyev Ivan A., PhD, I.M. Sechenov First Moscow Medical University, e-mail: vvc@list.ru.*

### Information about authors:

**Васильев И. А.,** <https://orcid.org/0000-0002-6267-7450>

**Егоров А. В.,** <https://orcid.org/0000-0002-8082-1495>

**Кондрашин С. А.,** <https://orcid.org/0000-0002-3492-9446>

**Фоминых Е. В.,** <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>

**Миронова А. В.,** <https://orcid.org/0000-0002-1858-8143>

### РЕЗЮМЕ

Среди нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы инсулинома является наиболее распространенной. На настоящий момент оперативное вмешательство остается единственным радикальным методом лечения, однако это сопряжено с проблемами интраоперационного поиска опухоли и высокой частотой послеоперационных осложнений. Наиболее сложную категорию пациентов представляют ранее оперированные на поджелудочной железе больные. Цель: представить собственный опыт повторных операций у больных с инсулиномой поджелудочной железы. Материал и методы: в клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко с 1993 г. по 2019 г. авторы столкнулись с необходимостью повторного оперативного вмешательства на поджелудочной железе по поводу инсулиномы у 18 из 201 оперированных больных. В статье описан опыт диагностики и лечения этой категории больных.

Результаты: частота повторных операций при инсулиномах поджелудочной железы составила 9%. Большая часть опухолей (12 из 18) располагались в головке. Шесть пациентов были повторно оперированы в связи с вновь развившимися опухолями, у 12 пациентов при ранее выполненных операциях не удалось обнаружить инсулиному. У этой категории пациентов мы столкнулись с трудностью топической диагностики, что потребовало выполнения селективного забора крови. У всех пациентов в послеоперационном периоде развился деструктивный панкреатит, у пятерых больных возникли панкреатические свищи классов В и С, двое пациентов умерли от осложнений неконтролируемого послеоперационного панкреатита. Заключение: в группе пациентов, ранее оперированных на поджелудочной железе, частота осложнений выше. Лечение больных с оперативным вмешательством по поводу инсулиномы в анамнезе должно осуществляться в многопрофильном стационаре со значительным опытом работы.

**Ключевые слова:** **нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; инсулинома; хирургия.**

### REOPERATED INSULINOMAS

**Vasilyev I. A., Egorov A. V., Kondrashin S. A., Fominyh E. V., Mironova A. V.**

*I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia*

### SUMMARY

Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor. Surgical management of insulinomas is considered to be the only curative method. However pancreatic surgery is associated with postoperative complications. The most difficult category of patients is patients previously operated on the pancreas. The aim is to show our experience of treatment patients with reoperated insulinomas. Materials and methods. 201 patients were operated because of insulinoma in the abdominal surgery department of Sechenov University from 1993 to 2019. 18 patients of them were reoperated. The authors describe their treatment experience of this category of patients. Results. The rate of reoperations in pancreatic insulinomas was 9%. Most of the tumors (12 of 18) were located in the head. Six patients were reoperated due to newly developed insulinomas. 12 patients were previously operated in other clinics but the tumors were not detected. This group of patients were the most complicated in imaging so we had to apply selective intra-arterial calcium stimulation test. All reoperated patients developed destructive pancreatitis in the postoperative period, five patients developed pancreatic fistula of classes B and C, two patients died. Conclusion. Accurate preoperative imaging carried out by an experienced team in reference center is an important factor for reducing the level of postoperative complications. Patients who had pancreatic surgery before should be treated by experienced multidisciplinary team.

**Key words:** **pancreatic neuroendocrine tumors; insulinoma; surgery.**

Инсулиномами называют функционирующие нейроэндокринной опухоли, происходящие из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и проявляющиеся гипогликемией, вызванной неадекватно высокой

секрецией инсулина [1]. Среди нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы инсулинома является наиболее распространенной. Частоту заболеваемости оценивают как 1-4 человека на

2020, том 23, № 2

1.000.000 в общей популяции, что составляет 1-2% от всех новообразований поджелудочной железы [1-4].

Чаще всего инсулиномы возникают спорадически, однако 5-10% опухолей диагностируется в рамках синдрома МЭН-1 [5; 6].

Клинические проявления инсулиномы разнообразны и обусловлены развитием гипогликемического симптомокомплекса [7]. Варибельность симптомов нередко приводит к ошибкам в диагностике: пациентам выставляется диагноз эпилепсии, истерии, цереброваскулярного заболевания [8]. Постоянная гипогликемия приводит к необратимым неврологическим последствиям, поэтому ранняя диагностика и лечение имеют жизненно важное значение для прогноза заболевания [9].

Основным диагностическим критерием является наличие триады Уиппла: появление гипогликемической симптоматики на фоне снижения уровня сывороточной глюкозы менее 2,5 ммоль/л и купирование приступа быстрым внутривенным введением раствора глюкозы [10]. Проба с голоданием в течение 72 часов остается золотым стандартом диагностики и включает в себя измерение уровня глюкозы, инсулина и С-пептида плазмы крови в момент возникновения гипогликемии [7]. Топический диагноз позволяют установить такие методы обследования как УЗИ и КТ органов брюшной полости, эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны, артериально-стимулированный венозный забор крови, интраоперационная пальпация поджелудочной железы и интраоперационное ультразвуковое исследование.

Инсулинома может располагаться в любом отделе поджелудочной железы, и в 90% случаев размер новообразования не превышает 2 см, что затрудняет поиски опухоли как на дооперационном, так и на интраоперационном этапах [11].

На настоящий момент хирургическое вмешательство остается единственным радикальным методом лечения инсулином, однако оно сопряжено с проблемами интраоперационного поиска опухоли и высокой частотой послеоперационных осложнений, в том числе панкреатических свищей. Наибольшие трудности возникают при повторных операциях на поджелудочной железе: при изменении анатомических ориентиров увеличивается сложность хирургического пособия и возрастает риск послеоперационных осложнений.

Цель: представить собственный опыт повторных операций у больных с инсулиномой поджелудочной железы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко в период с 1993 г. по 2019 г. по поводу инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опу-

холей поджелудочной железы был прооперирован 201 пациент, при этом у 18 больных мы столкнулись с необходимостью повторного хирургического вмешательства. У 6 пациентов через несколько лет после операции инсулинома возникла вновь, у остальных опухоль не была удалена при предшествующих вмешательствах.

Большинство инсулином ранее оперированных больных имели наиболее сложную для хирургического вмешательства локализацию и располагались в головке поджелудочной железы (у 12 пациентов), две опухоли были выявлены в теле, и четыре – в хвосте.

Все пациенты на дооперационном этапе были обследованы в нашей клинике. Для подтверждения органической природы гиперинсулинизма мы использовали 72-часовую пробу с голоданием, топический диагноз устанавливался на основании данных УЗИ и КТ органов брюшной полости, а также эндоУЗИ панкреатобилиарной области. Всем пациентам мы выполняли артериально-стимулированный венозный забор крови с последующим определением уровня инсулина. Данный метод позволяет установить область гиперпродукции инсулина в поджелудочной железе исходя из изменений его уровня до и после стимуляции. Для исключения синдрома МЭН-1 проводилось исследование гормонального профиля органов-мишеней. Обязательным компонентом интраоперационного этапа топической диагностики является осмотр и бидигитальная пальпация всех отделов поджелудочной железы, а также применение интраоперационного УЗИ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Шесть пациентов после успешного удаления инсулином поджелудочной железы были повторно оперированы в сроки от 3 до 30 лет в связи с вновь развившимися опухолями. Остальные 12 пациентов подверглись хирургическому вмешательству в других учреждениях, где при интраоперационной ревизии опухоли не были найдены. До госпитализации в нашу клинику трем пациентам попытка хирургического удаления инсулиномы предпринималась 2 раза, а еще двум больным – три раза. Спектр выполненных вмешательств, которые не привели к удалению инсулиномы, включал диагностическую лапаротомию с биопсией поджелудочной железы (n=7), «слепую» дистальную резекцию (n=6), атипичную резекцию участка паренхимы поджелудочной железы (n=6). В нашей клинике всем пациентам было проведено повторное обследование, позволившее локализовать инсулиномы во всех случаях. Повторно были оперированы 17 из 18 больных. Один пациент в связи с высоким риском осложнений и приемлемым эффектом консервативной терапии находится на динамическом наблюдении. В нашей

клинике были выполнены следующие оперативные вмешательства: энуклеации инсулином (n=8), дистальные резекции (n=5), панкреатодуоденальные резекции (n=3) и одна микроволновая абляция опухоли головки. У всех пациентов в послеоперационном периоде развился деструктивный панкреатит, в трех случаях возникли панкреатические свищи класса В (ISGPF 2016), в двух – класса С. Двое пациентов умерли от осложнений неконтролируемого послеоперационного панкреатита. В послеоперационном периоде у всех пациентов регрессировали симптомы гипогликемии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно нашим данным, частота повторных операций при инсулиномах поджелудочной железы составляет 9%. Необходимо отметить, что проблемы лечения ранее оперированных пациентов с инсулиномами поджелудочной железы начинаются с установки топического диагноза. Данный факт обусловлен нарушением топографо-анатомических отношений и изменением структуры паренхимы железы в зоне ранее выполненных операций. Для исключения ошибок на этапе дооперационной диагностики всем пациентам в обязательном порядке мы выполняли артериально-стимулированный забор крови. В крайне сложной ситуации пришлось прибегнуть к чрескожному чреспеченочному забору крови из системы воротной вены, что в сочетании с эндоУЗИ позволило выявить опухоль. Сочетанное ангиографическое исследование позволяет не только определить локализацию опухоли при ангиографии, но и выявить зону поджелудочной железы с гиперсекрецией инсулина. Большая часть новообразований (12 из 18) располагались в головке, что говорит о сложности постановки топического диагноза при этой локализации инсулиномы в поджелудочной железе.

Можно выделить две причины, послужившие показанием к повторному хирургическому вмешательству:

1. Возникновение новой инсулиномы в поджелудочной железе, сопровождающееся клинической картиной гипогликемической болезни. Локализация этих опухолей позволяет исключить дефект выполненного в прошлом хирургического пособия и считать инсулиномы вновь возникшими, а не рецидивами после неполного удаления предыдущих.
2. Дефект объема выполненного ранее хирургического вмешательства. При этом лишь треть подобных операций ограничивалась диагностической лапаротомией, еще в трети случаев была выполнена атипичная резекция ткани поджелудочной железы без удаления опухоли, а в оставшейся трети –

«слепая» дистальная резекция поджелудочной железы.

Мы являемся противниками выполнения «слепых» резекций в тех ситуациях, когда при интраоперационной ревизии не удастся найти инсулиному. Сочетание современных методов топической диагностики позволяет в 90-95% случаев локализовать инсулиному еще на дооперационном этапе [1; 7].

Повторные хирургические вмешательства на поджелудочной железе, безусловно, технически сложнее из-за нарушенных топографо-анатомических ориентиров, развившегося спаечного процесса и перенесенных осложнений после предыдущих операций. Данную мысль подтверждают и полученные нами результаты: среди 17 повторно оперированных больных - 2 летальных исхода, еще у 5 развились панкреатические свищи классов В и С. Для сравнения, осложнения после вмешательств по поводу солитарных инсулином составляют 32%, а летальность – 4%.

Таким образом, мы считаем, что точная топическая дооперационная диагностика, осуществляемая опытной командой высокоспециализированного центра, является важным фактором для снижения уровня послеоперационных осложнений. Наиболее хороших результатов можно добиться при тесном взаимодействии хирургов и диагностов в условиях одного экспертного центра.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторные операции на поджелудочной железе технически сложнее и связаны с большим риском послеоперационных осложнений, потому лечение больных с оперативным вмешательством по поводу инсулиномы в анамнезе должно осуществляться в многопрофильном стационаре со значительным опытом работы.

«Слепые» резекции в ситуациях, когда интраоперационно инсулинома не найдена, категорически противопоказаны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА \ REFERENCES:

1. Zhuo F., Anastasopoulou C. Insulinoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Caliri M., Verdiani V., Mannucci E., Briganti V., Landoni L., Esposito A., Burato G., Rotella C. M., Mannelli M., Peri A. A. Case of malignant insulinoma responsive to somatostatin analogs treatment. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):98. doi:10.1186/s12902-018-0325-4
3. Matej A., Bujwid H., Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. Hormones

- (Athens). 2016;15(4):489-499. doi:10.14310/horm.2002.1706
4. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):753-781. doi:10.1016/j.bpg.2005.06.002
  5. Böttger T. Operative Therapie und Ergebnisse beim Insulinom. *Zentralbl Chir.* 2001;126(4):273-278. (In German) doi:10.1055/s-2001-14747
  6. Mansour J. C., Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res.* 2004;120(1):139-161. doi:10.1016/j.jss.2003.12.007
  7. Okabayashi T., Shima Y., Sumiyoshi T., Kozuki A., Ito S., Ogawa Y., Kobayashi M., Hanazaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829
  8. Ma H., Zhang X. P., Zhang Y., Lu H. D., Wang J. T., Zhang Y., Wu X. B. Pancreatic Insulinoma Misdiagnosed as Epilepsy for Eight Years: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2015;54(12):1519-1522. doi:10.2169/internalmedicine.54.3708
  9. Wu M., Wang H., Zhang X., Gao F., Liu P., Yu B., Qiu H., Huang G., Tan X. Efficacy of laparoscopic ultrasonography in laparoscopic resection of insulinoma. *Endosc Ultrasound.* 2017;6(3):149-155. doi:10.4103/2303-9027.194703
  10. Majid Z., Tahir F., Haider S. A. Long-standing Sporadic Pancreatic Insulinoma: Report of a Rare Case. *Cureus.* 2020;12(2):e6947. doi:10.7759/cureus.6947
  11. Nockel P., Babic B., Millo C., Herscovitch P., Patel D., Nilubol N., Sadowski S. M., Cochran C., Gorden P., Kebebew E. Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):195-199. doi:10.1210/jc.2016-3445

## ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ШЕЙНО-ЗАГРУДИННОМ ЗОБЕ

Гостимский А. В., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Шудаев И. Р., Селиханов Б. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:** Карпатский Игорь Владимирович, к.м.н, доцент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ), e-mail: ikar122@list.ru

**For correspondence:** Karpatsky Igor Vladimirovich, PhD, associated professor of the Department of General Medical Practice, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: ikar122@list.ru

### Information about authors:

Gostimsky A. V., <http://orcid.org/0000-0002-6825-8302>

Karpatsky I. V., <http://orcid.org/0000-0003-0047-6327>

Matveeva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-7499-3776>

Shudaev I. R., <http://orcid.org/0000-0003-2124-0727>

Selikhhanov B. A., <http://orcid.org/0000-0003-1671-8212>

### РЕЗЮМЕ

Частота шейно-загрудинного зоба составляет 10-15% от общего числа заболеваний щитовидной железы. Основным методом лечения является хирургический. Актуальность работы определяется отсутствием четкого алгоритма дооперационной оценки риска стернотомии в данной группе больных. Цель исследования: выявить факторы, увеличивающие риск выполнения продольно-поперечной стернотомии. Материал и методы. Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «Городская больница №26» в 2011–2019 гг. За этот срок выполнено 1156 операций по поводу заболеваний щитовидной железы. Шейно-загрудинный зоб выявлен у 227 (19,6%) пациентов.

Результаты. Клиническая картина загрудинного зоба отличалась полиморфностью и зависела от степени компрессии того или иного органа. Длительно существующая компрессия органов шеи и средостения способствует относительной компенсации и бессимптомному течению, которое наблюдалось в 78 (34,4%) случаях. Основным методом диагностики загрудинного зоба являлся рентгенологический. Уточнить локализацию, определить степень компрессии органов шеи и оценить деформацию средостения помогала компьютерная томография. Наиболее значимыми в определении вероятности стернотомии являлись: размер загрудинной части зоба и его соотношение с наиболее узким местом – верхней грудной апертурой, локализация зоба в переднем или заднем средостении, соотношения тиреоидной ткани с жизненно важными органами, крупными сосудами и нервными стволами. Комбинированный шейный доступ с продольно-поперечной стернотомией планировался в 18 случаях, однако реальная потребность в нем возникла лишь в 2 (0,9%) наблюдениях. Выводы. Компьютерная томография с трехмерной реконструкцией является ведущим методом дифференциальной диагностики и определения тактики хирургического лечения у больных загрудинным зобом. В большинстве случаев операция возможна через шейный доступ, однако необходимо предусмотреть вероятность стернотомии. Определение только абсолютных размеров зоба не всегда определяет необходимость продольно-поперечной стернотомии. Важную роль играет сочетание факторов риска.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; узловый зоб; загрудинный зоб; рецидивный зоб; стернотомия.

## DIAGNOSTIC AND CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH RETROSTERNAL GOITER

Gostimsky A. V., Karpatsky I. V., Matveeva Z. S., Shudaev I. R., Selikhhanov B. A.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

### SUMMARY

Background. The frequency of retrosternal goiter is 10-15% of the total number of surgical thyroid diseases. The main treatment method is surgery. The relevance of the work is determined by the contraventions in algorithm for the preoperative sternotomy risk assessment in this group of patients. Objective: to identify factors that increase the risk of sternotomy in patients with retrosternal goiter.

Material and methods. The study was performed in the St. Petersburg City Hospital 26 in 2011–2019. During this period 1156 operations for thyroid diseases were performed. Retrosternal goiter was detected in 227 (19.6%) patients.

Results. The clinical picture of the retrosternal goiter was polymorphic and depended on the degree of compression of mediastinal organs and vessels. Long-term compression of the organs of the neck and mediastinum contributes to relative compensation and the asymptomatic course, which was observed in 78 (34.4%) cases.

The main diagnostic method for retrosternal goiter was radiological. Computed tomography helped to

clarify localization, determine the degree of compression of the neck organs and evaluate the deformation of the mediastinum. The most significant factors in determining the likelihood of sternotomy were: the size of the retrosternal part of the goiter and its relationship with the upper thoracic aperture, localization of the goiter in the anterior or posterior mediastinum, the relations of thyroid tissue with vital organs, large vessels and nerve trunks. Combined cervical access with longitudinal transverse sternotomy was planned in 18 cases, but the real need for it was only in 2 (0.9%) cases.

Conclusion. Computed tomography with 3-D reconstruction is the leading method of differential diagnosis and determination of surgical treatment tactics in patients with retrosternal goiter. In most cases, surgery is possible through cervical approach, but it is necessary to foresee the likelihood of sternotomy. Determining only the absolute dimensions of a goiter does not always determine the need for longitudinal-transverse sternotomy. An important role is played by a combination of risk factors.

**Key words: thyroid gland; nodular goiter; sternal goiter; recurrent goiter; sternotomy.**

Шейно-загрудинным считают зоб (ШЗЗ), при котором нижние полюса щитовидной железы (ЩЖ) спускаются ниже уровня яремной вырезки грудины в переднее или, реже, в заднее средостение. По данным ВОЗ, отмечается неуклонный рост больных узловыми образованиями ЩЖ [1; 2].

Частота ШЗЗ колеблется в широких пределах от 2,6 до 30,4% и, в среднем, составляет 10-15% от общего числа патологии ЩЖ. Данный процент особенно высок в тех регионах, где зоб эндемичен. Истинный внутригрудной зоб встречается заметно реже и составляет не более 1% всех зобов [3]. Среди опухолей и кист средостения доля внутригрудного зоба составляет более 30%, занимая первое место среди доброкачественных образований средостения. В большинстве случаев ШЗЗ является находкой у женщин старшей возрастной группы (средний возраст 65 лет), и крайне редко встречается в молодом возрасте. Связано это с длительным наблюдением и адаптацией организма к медленно растущей ЩЖ. При этом, со временем увеличивается и общая масса железы, а в связи с отрицательным давлением в грудной клетке на вдохе, железа постепенно спускается за грудину. Этому так же способствует отсутствие фасций (которые ограничивали бы движение железы книзу), потенциально большое пространство в средостении, и сопротивление, которое образуют мышцы и фасции передней поверхности шеи [1; 2; 4; 5; 6].

Единственным и стандартизированным методом лечения ШЗЗ является хирургический. Следует отметить тот факт, что хирургические вмешательства у таких больных относятся к операциям особой сложности, при которых патологически измененная тиреоидная ткань может уходить глубоко в средостение. В связи с высоким риском повреждения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии с последующим развитием трудно контролируемого кровотечения в средостение при вытягивании нижнего полюса ЩЖ, порой приходится выполнять комбинированный доступ: шейный с продольно-поперечной стернотомией [1; 3; 7]. Некоторые авторы тем не менее утверждают, что все загрудинные зобы могут быть безопасно удалены через шейный до-

ступ, за исключением первично внутригрудного зоба и рецидива рака [6]. Роль мини-инвазивных (эндовидеохирургических и видеоассистированных) способов оперирования у больных загрудинным зобом ограничена, так как сложно достигнуть оптимальных угловых параметров работы инструмента [8]. Тем не менее встречаются работы по торакоскопическим ассистированным вмешательствам [9].

На данный момент нет единого объективного алгоритма дооперационной оценки риска стернотомии при ШЗЗ. Большинство хирургов опираются на свой клинический опыт при анализе рентгеновских снимков и результатов компьютерной томографии. Это определяет необходимость оптимизировать диагностику и определить факторы, влияющие на выбор лечебной тактики у больных зобом шейно-загрудинной локализации, разработать методику предоперационной стратификации риска продольно-поперечной стернотомии у данной группы больных.

Цель исследования: оценить вероятность и выявить факторы, увеличивающие риск выполнения продольно-поперечной стернотомии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в клинике Санкт-Петербургского Центра эндокринной хирургии и онкологии на базе СПб ГБУЗ «Городская больница №26» в период с 2011 по 2019 гг. За этот срок выполнено 1156 операций по поводу различных форм заболеваний ЩЖ. Зоб шейно-загрудинной локализации выявлен у 227 (19,6%) пациентов. Мужчин было 34 (15,0%), женщин – 193 (85,0%). Возраст больных в исследуемой группе находился в пределах от 18 до 86 ( $61,0 \pm 12,8$ ) лет, примерно на 5-6 лет больше, чем для общей группы пациентов с заболеваниями ЩЖ. Все больные госпитализированы и оперированы в эутиреоидном состоянии. Степень шейно-загрудинного расположения зоба определялась согласно классификации А. Ф. Романчишена [6].

В исследование включены пациенты, имеющие II и более степень шейно-загрудинного распространения ткани ЩЖ, так как это в наи-

большей мере влияет на тактику и технику хирургического вмешательства. Количество больных с II степенью шейно-загрудинного распространения зоба составило 30 (13,3%), с III – 156 (68,7%), IV – 38 (16,7%), V степень (внутригрудное расположение) выявлена у 3 (1,3%) пациентов. Статистически значимых различий среднего возраста в зависимости от степени загрудинного распространения в исследуемом материале выявлено не было, хотя средний возраст у больной с V степенью загрудинного распространения был наибольшим ( $65,03 \pm 5,3$  лет).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина ШЗЗ отличалась полиморфностью и зависела от степени компрессии того или иного органа. Длительно существующая компрессия органов шеи и средостения способствует относительной компенсации и бессимптомному течению заболевания, которое может маскироваться сопутствующей патологией. Тем не менее, со временем наступает декомпенсация с проявлением видимой клинической картины. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось в 78 (34,4%) случаях. Клинические признаки приведены в таблице 1.

Таблица 1

### Основные жалобы при шейно-загрудинных зобах

Жалобы	Количество пациентов	Частота симптомов, %
Одышка в покое и чувство удушья в горизонтальном положении	40	17,62
Деформация шеи	50	22,02
Дисфагия	14	6,16
Чувство сдавления в области шеи	72	31,71
Набухание шейных вен	19	8,37
Изменение голоса	6	2,64
Приступообразный кашель усиливающий в горизонтальном положении	11	4,84
Отсутствие жалоб	78	34,36

Осиплость голоса являлась признаком сдавления или прорастания злокачественной опухолью возвратного нерва и требовала в обязательном порядке подробного изучения подвижности истинных голосовых складок. Учитывая возможность бессимптомного течения медленно развивающихся парезов гортани, осмотр ЛОР-врача показан всем больным в предоперационном периоде. Он влияет на выбор хирургической тактики и может защитить оперирующего хирурга от необоснованных обвинений. После хирургической декомпрессии нерва у больных с доброкачественной патологией подвижность голосовых связок и голос восстанавливались в полном объеме.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство больных на амбулаторном этапе длительно находились под наблюдением эндокринологов, пульмонологов, терапевтов, кардиологов. Это объясняется особенностями клинической картины ШЗЗ и медленным нарастанием симптоматики. Период наблюдения составил от 1 до 59 лет, в среднем,  $10,8 \pm 7,2$  лет. Максимальным он был у пациентов ШЗЗ III-IV ст.

Нарушения дыхания достаточно часто расценивались терапевтами и пульмонологами как проявление бронхиальной астмы, обструктивно-

го бронхита. Помимо компрессии, указанные заболевания действительно имелись у 4 больных, что затрудняло дифференциальную диагностику. В нашей клинике всем больным с подозрением на компрессионный синдром выполнялось исследование функции внешнего дыхания (спирография), что позволяло установить характер нарушения проходимости дыхательных путей и степень дыхательной недостаточности. Эти данные влияли на тактику ведения пред- и послеоперационного периода, позволяли определить у поступивших в экстренном порядке больных показания к неотложным и срочным вмешательствам [10]. На контрольных спирограммах через 6 и 12 месяцев после операции отмечено улучшение проходимости дыхательных путей. В 1 случае большой загрудинный зоб вызывал у больного нарушения сердечного ритма, купировавшиеся в послеоперационном периоде. Важно отметить роль правильной дифференциальной диагностики пульмонологических и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сопутствующим загрудинным зобом. Неверное трактование клинических данных и вклада в них заболевания ЩЖ может привести к усугублению дыхательных расстройств в послеоперационном периоде. В сложных случаях необходимы повторные исследования функции внешнего дыхания,

ЭКГ и ЭхоКГ с последующим привлечением соответствующих специалистов.

Ультразвуковое исследование при ШЗЗ имело ограниченную информативность. Если в случае II и III степеней загрудинного расположения удавалось вывести нижние полюса с помощью запрокидывания головы, то у больных с IV и V степенью таковой возможности не было. Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия выполнялась всем больным узловыми образованиями ЩЖ. Из них у 85 (55,9%) пациентов выявлен коллоидный зоб, в 58 (38,2%) случаях – фолликулярная опухоль, у 5 (3,3%) больных – тиреоидит Хашимото, и в 4 (2,63%) наблюдениях – папиллярная карцинома. В случае доброкачественной патологии показанием к операции служило наличие компрессионного синдрома.

Основным методом, позволяющим диагностировать ШЗЗ, являлся рентгенологический. К сожалению, как показала практика, загрудинный зоб, особенно II-III степени, далеко не всегда описывался рентгенологами в заключениях ежегодного флюорографического исследования, что приводило к диагностическим ошибкам.

Помочь уточнить локализацию ШЗЗ, определить степень компрессии органов шеи и оценить деформацию средостения помогала мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки. Этот метод является «золотым стандартом» для больных ШЗЗ. В нашей клинике компьютерная томография на дооперационном этапе выполнялась всем пациентам со степенью загрудинного расположения III и выше. Также обязательным исследованием являлось для пациентов с признаками компрессионного синдрома. Улучшить визуализацию помогало дополнительное контрастирование сосудистой сети. Магнитно-резонансная томография не являлась методом выбора для визуализации у больных ШЗЗ, так как обладала в данной ситуации меньшей информативностью.

МСКТ помогала ответить на главный вопрос предоперационной подготовки больных ШЗЗ, касавшийся планирования операции и выбора хирургического доступа. У пациентов с большими загрудинными новообразованиями может возникнуть необходимость в шейном доступе, комбинированном с продольно-поперечной стернотомией. Подобные вмешательства требуют дополнительной подготовки не только со стороны больного, но и со стороны операционного блока, которая заключалась в дополнительном согласовании операционного плана и подготовке наборов инструментов и расходных материалов.

По нашему опыту, на предоперационном этапе наиболее значимыми в определении вероятности стернотомии являлись следующие признаки: размер загрудинной части зоба и его соотношение с

наиболее узким местом – верхней грудной апертурой, локализация зоба в переднем или заднем средостенье, соотношения тиреоидной ткани с жизненно важными органами и крупными сосудами и нервными стволами. Комбинированный шейный доступ с продольно-поперечной стернотомией планировался в 18 случаях, однако реальная потребность в нем возникла лишь в 2 (0,9%) наблюдениях.

Современное программное обеспечение позволяло легко визуализировать зобно-измененную ЩЖ в основных проекциях, выполнить сечения по заданным параметрам. Доступность подобных программ позволила в последние 5 лет широко использовать трехмерное моделирование в ходе планирования хирургических вмешательств. Измерялись поперечный, сагиттальный и продольный размеры загрудинной части зоба, вычислялся ее объем. Полученные данные сравнивались с поперечными и сагиттальными размерами костного кольца верхней грудной апертуры. Риск стернотомии выставлялся при превышении хотя бы одного из максимальных размеров зоба в поперечной плоскости 2/3 соответствующего размера верхней грудной апертуры. Дополнительным и факторами риска считались распространение зоба в заднее средостение, глубже дуги аорты, эктопированная в средостение ткань, рецидивный и злокачественный характер заболевания.

У двух пациентов, которым выполнена стернотомия, в одном случае имелось сочетание больших размеров и рецидивного характера зоба с эктопией ткани в средостение, другая пациентка оперирована по поводу шейно-загрудинного папиллярного рака ЩЖ с регионарными метастазами в средостение.

Эзофагоскопия и фибробронхоскопия являлись необходимыми обследованиями для больных большими загрудинными зобами, особенно в случае подозрения на злокачественный рост. У пациентов с наличием компрессионного синдрома целесообразно их выполнять уже на операционном столе из-за возможного риска прогрессирования дыхательных нарушений. Помощь бронхоскопа может потребоваться в ходе интубации таких больных.

Поскольку наша клиника расположена в стационаре, круглосуточно дежурящем по неотложной хирургии, среди оперированных больных были пациенты, поступавшие по экстренным показаниям в связи с признаками дыхательной недостаточности. Основной задачей дежурного хирурга в такой ситуации было проведение дифференциальной диагностики и определение роли ШЗЗ в общей клинической картине. На этом, а также на степени сдавления трахеи, базировалась необходимость проведения операции в срочном или неотложном

порядке. В определении показаний к неотложному вмешательству ведущее место занимали исследование функции внешнего дыхания и МСКТ. В современных условиях, на фоне пандемии COVID-19, компьютерная томография также незаменима для выявления признаков специфической пневмонии, так как клинические проявления в виде одышки одинаковы и могут встречаться комбинированные варианты, представляющие серьезные проблемы в тактическом плане.

С помощью интенсивной терапии удалось стабилизировать состояние больных и выполнить вмешательства после подготовки. В срочном порядке оперировано 19 (8,4%) больных, остальные 208 (91,6%) – поступили в плановом порядке. У 13 (5,7%) из 227 пациентов зоб носил рецидивный характер. Операцией выбора у больных ШЗЗ являлась тиреоидэктомия, выполненная 183 (80,6%) пациентам. Гемитиреоидэктомия произведена 28 (12,3%) больным, а субтотальная резекция лишь в 3 (1,3%) случаях. Операцией выбора при загрудинном рецидивном зобе была повторная резекция в объеме тиреоидэктомии. Одному (0,45%) пациенту проведена декомпрессивная резекция опухоли ЩЖ и еще в 1 (0,4%) наблюдении – паллиативное удаление опухоли средостения.

Интраоперационно признаки компрессионного синдрома определялось у 112 (49,3%) больных, в то время как инструментально его наличие доказано лишь у 41 (18,1%) пациента. Чаще всего встречалась компрессия и девиация трахеи – 103 (92,0%) случая, реже был сдавлен пищевод – 32 (28,5%), сосуды шеи и средостения – 19 (16,9%). Компрессия, как правило, происходила на уровне верхней грудной апертуры, что связано с наличием плотного костного кольца с одной стороны и менее твердой трахеи с другой. Таким образом, патологически измененная и увеличенная в размерах ЩЖ сдавливала органы шеи и средостения в направлении наименьшего сопротивления.

Чаще всего (204 (89,9%) наблюдения) загрудинная часть ЩЖ располагалась в переднем средостении и лишь в 23 (10,13%) случаях – в заднем. Деваскуляризация ткани ЩЖ в ходе хирургиче-

ских вмешательств приводила к уменьшению ее объема за счет снижения кровенаполнения. Это помогло вывести ее из загрудинного пространства в шейный доступ, что удалось осуществить в 225 (99,1%) случаях. При этом следовало избегать грубых тракций тиреоидной ткани в краниальном направлении, так как это может привести к разрыву венозных сплетений и даже отрыву загрудинной части ЩЖ с развитием массивного кровотечения в средостение. Это приведет к необходимости стернотомии. Также необходимо помнить о том, что внедрение тиреоидной ткани в трахеопищеводную борозду, смещение трахеи и пищевода меняет анатомические взаимоотношения в области операции и возвратные гортанные нервы могут оказаться в совершенно неожиданном месте, даже на переднебоковой поверхности опухолевого узла.

По гистологическому заключению большинство пациентов – 211 (92,9%) – страдали доброкачественной патологией, представленной главным образом, диффузно-узловым макро-микрофолликулярным зобом. Злокачественные новообразования были у 16 (7,1%) больных. У 10 из них обнаружен папиллярный рак, у 3 – медуллярный, у 2 – фолликулярный и у 1 – анапластическая карцинома.

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения 227 больных, оперированных по поводу ШЗЗ показал, что одно- и двусторонние парезы гортани случайного, либо вынужденного (при прорастании нерва опухолью) характера имелись в 2 (0,9%) наблюдениях. Послеоперационные кровотечения, потребовавшие повторного вмешательства, в раннем послеоперационном периоде развились у 4 (1,8%) больных (табл. 2). Эти показатели сравнимы с таковыми в общей группе и данными литературы [11].

#### ВЫВОДЫ

1. КТ с трехмерной реконструкцией является ведущим методом для дифференциальной диагностики и определения тактики хирургического лечения у больных ШЗЗ.

Таблица 2

#### Специфические и неспецифические послеоперационные осложнения

Осложнение	Абс.	Относит., %
Послеоперационное кровотечение	4	1,8%
Нагноение послеоперационной раны	2	0,9%
Двусторонний парез гортани	2	0,9%
Односторонний парез гортани	2	0,9%
Гипопаратиреоз	1	0,4%
Всего	11	4,9%

2. В абсолютном большинстве случаев выполнение вмешательства возможно через шейный доступ. Тем не менее хирург должен предвидеть вероятность стернотомии и быть готовым ее выполнить в случае необходимости.

3. Определение только абсолютных размеров ШЗЗ не всегда определяет необходимость продольно-поперечной стернотомии. Важную роль играет сочетание факторов риска: превышение хотя бы одного из максимальных размеров зоба в поперечной плоскости 2/3 соответствующего размера верхней грудной апертуры, распространение зоба в заднее средостение глубже дуги аорты, эктопированная в средостение ткань, рецидивный и злокачественный характер заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Nakaya M., Akiko I., Mori A., Oka M., Omura S., Kida W., Inayoshi Y., Inoue A., Fuchigami T. Surgical treatment of substernal goiter: An analysis of 44 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):111-115. doi:10.1016/j.anl.2016.02.016.

2. Cichoń S., Anielski R., Konturek A., Baczyński M., Cichoń W., Orlicki P. Surgical management of mediastinal goiter: risk factors for sternotomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008;393:751-757. doi:10.1007/s00423-008-0338-y

3. Raffaelli M., Crea C. D., Ronti S., Bellantone R. D., Lombardi C. P. Substernal goiters: incidence, surgical approach, and complications in a tertiary care referral center. *Head Neck*. 2011;10:1420-1425. doi:10.1002/hed.21617

4. Di Crescenzo G. V., Vitale M., Valvano L., Napolitano F., Vatrella A., Zeppa P., De Rosa G., Amato B., Laperuta P. Surgical management of cervico-mediastinal goiters: our experience and review of the literature. *International journal of surgery*. 2016;28(S.1):47-53. doi:10.1016/j.ijssu.2015.12.048.

5. Moon J. H., Hyun M. K., Lee J. Y., Shim J. I., Kim T. H., Choi H. S., Ahn H. Y., Kim K. W., Park D. J., Park Y. J., Yi K. H. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33(4):753-762. doi:10.3904/kjim.2015.273.

6. Романчишен А. Ф., Романчишен Ф. А., Карпатский И. В., Вабалайте К. В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр*. 2013;4(4):103-115.

7. Oueriachi F. E., Hammoumi M. M., Arsalane A., Slaoui O., Diouri H., Kabiri E. Primary mediastinal

goiters. *Springerplus*. 2014;3:503. doi:10.1186/2193-1801-3-503.

8. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Криволапов Д. С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017;176(5):21-28. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28.

9. Gupta P., Lau K. K., Rizvi I., Rathinam S., Waller D. A. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2014;96(8):606-608. doi:10.1308/003588414X14055925058634

10. Патент РФ № 2533049. Способ определения сроков операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией трахеи / Гостимский А. В., Романчишен А. Ф., Селиханов Б. А. - опубл. 20.11.2014.- Бюл. № 32. Доступно по: [https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/INDEX_RU.HTM). Ссылка активна на 07.07.2020.

11. Романчишен А. Ф., Накатис Я. А., Вабалайте К. В., Готовяхина Т. В. Причины расстройств голосовой функции после операций на щитовидной железе. СПб: СпецЛит; 2017.

#### REFERENCES

1. Nakaya M., Akiko I., Mori A., Oka M., Omura S., Kida W., Inayoshi Y., Inoue A., Fuchigami T. Surgical treatment of substernal goiter: An analysis of 44 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):111-115. doi:10.1016/j.anl.2016.02.016.

2. Cichoń S., Anielski R., Konturek A., Baczyński M., Cichoń W., Orlicki P. Surgical management of mediastinal goiter: risk factors for sternotomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008;393:751-757. doi:10.1007/s00423-008-0338-y

3. Raffaelli M., Crea C. D., Ronti S., Bellantone R. D., Lombardi C. P. Substernal goiters: incidence, surgical approach, and complications in a tertiary care referral center. *Head Neck*. 2011;10:1420-1425. doi:10.1002/hed.21617

4. Di Crescenzo G. V., Vitale M., Valvano L., Napolitano F., Vatrella A., Zeppa P., De Rosa G., Amato B., Laperuta P. Surgical management of cervico-mediastinal goiters: our experience and review of the literature. *Int J Surg*. 2016;28(S.1):47-53. doi:10.1016/j.ijssu.2015.12.048.

5. Moon J. H., Hyun M. K., Lee J. Y., Shim J. I., Kim T. H., Choi H. S., Ahn H. Y., Kim K. W., Park D. J., Park Y. J., Yi K. H. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *The Korean J Int Med*. 2018;33(4):753-762. doi:10.3904/kjim.2015.273.

6. Romanchishen A. F., Romanchishen F. A., Karpatsky I. V., Vabalaite K. V. Urgent surgical interventions for diseases of the thyroid gland and

complications of the early postoperative period. *Pediatr.* 2013;4 (4):103-115 (In Russ.).

7. Oueriachi F. E., Hammoumi M. M., Arsalane A., Slaoui O., Diouri H., Kabiri E. Primary mediastinal goiters. *Springerplus.* 2014;3:503. doi:10.1186/2193-1801-3-503.

8. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(5):21-28. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28.

9. Gupta P., Lau K. K., Rizvi I., Rathinam S., Waller D. A. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann. R. Coll.*

*Surg. Engl.* 2014;96(8):606-608. doi:10.1308/003588414X14055925058634

10. Patent for the invention RU № 2533049/20.11.2014. В. № 32. Gostimsky A. V., Romanchishen A. F., Selikhanov B. A. A method for determining the terms of surgery for diseases of the thyroid gland complicated by compression of the trachea. Available by: [https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/INDEX_RU.HTM). The link is active on 07.07.2020 (in Russ).

11. Romanchishen A. F., Nakatis Y. A., Vabalaite K. V., Gotovyakhina T. V. Causes of voice function disorders after thyroid surgery. *St.Petersburg: SpetsLit,* 2017. (In Russ.).

## ВНУТРИПОЛОСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРОСТЫХ КИСТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гринцов А. Г., Ахрамеев В. Б., Матийцев А. Б., Христуленко А. А., Куницкий Ю. Л.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 83000, Донецк

**Для корреспонденции:** Матийцев Александр Богданович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии ФИПО, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», e-mail: [hirurgia-fipo@dnmu.ru](mailto:hirurgia-fipo@dnmu.ru)

**For correspondence:** Alexander B. Matiytsiv, PhD, Assistant of the Department of surgery, Donetsk national medical University named after M. Gorky, e-mail: [hirurgia-fipo@dnmu.ru](mailto:hirurgia-fipo@dnmu.ru)

### Information about authors:

Grintsov A. G., <https://orcid.org/0000-0003-3936-8323>

Matiytsiv A. B., <https://orcid.org/0000-0001-8813-1766>

Akhrameyev V. B., <https://orcid.org/0000-0001-8840-4111>

Khristulenko A. A., <https://orcid.org/0000-0003-0877-2059>

Kunitsky Yu. L., <https://orcid.org/0000-0002-0303-4500>

### РЕЗЮМЕ

Разработка и внедрение новых более эффективных малоинвазивных технологий для лечения простых кист щитовидной железы приобретает огромное значение в настоящее время. Цель: оценить эффективность метода лечения простых кист щитовидной железы, включающего эхографически ассистируемую пункцию, эвакуацию содержимого и последующее введение метотрексата в полость. В работе представлены результаты обследования и лечения 67 больных, страдающих кистами щитовидной железы. Бессимптомное течение было отмечено у большинства 61 (91,04%) больных, 4 (4,99%) – отмечали осиплость голоса, а 2 (2,97%) – затрудненное глотание. Впервые образование у себя самостоятельно выявили 42 (55,26%) пациента, а 34 (44,74%) – во время профилактического медицинского осмотра. При обследовании эхографически у всех больных были выявлены кистозные образования щитовидной железы, средний размер которых составил  $20,8 \pm 8,3$  мм. Амбулаторно под контролем УЗИ проводилась пункционная аспирация содержимого и последующие внутрисполостное введение раствора метотрексата с содержанием цитостатика от 20 мг до 30 мг. Объем вводимого метотрексата соответствовал количеству аспирируемой жидкости –  $11,9 \pm 3,8$  мл (диапазон от 2,5 до 16,2 мл). При контрольной сонографии, выполненной через месяц после вмешательства в 51 (76,12%) случае кистозное образование не визуализировалось, в 5 (7,46%) – максимальный размер последнего не превышал 9 мм, в 11 (16,42%) случаях – полость уменьшилась не более чем на одну треть. Через 12 месяцев при контрольном УЗИ все кистозные образования подверглись регрессии: в 61 (91,04%) случаях эхографически образования не визуализировались, в 3 (4,48%) – максимальный размер последнего не превышал 9 мм. Эхографически доказана высокая эффективность (отсутствие образования либо размеры последнего не превышают 9 мм) в 95,52% случаях.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; киста; аспирация; метотрексат.

## INTRA-CAVITY INTRODUCTION OF METHOTREXATE IN COMPLEX THERAPY OF THYROID CYSTS

Grintsov A. G., Akhrameyev V. B., Matiytsiv A. B., Khristulenko A. A., Kunitsky Yu. L.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 83000, Donetsk

### SUMMARY

The development and implementation of new more effective minimally invasive technologies for the treatment of simple thyroid cysts is current. evaluating the effectiveness of a method of treating simple thyroid cysts involving echo-assisted puncture, evacuation of contents and subsequent introduction of methotrexate into a cavity. The results of examination and treatment of 67 patients suffering from thyroid cysts are presented. Asymptomatic flow was noted in the majority of 61 (91.04%) patients, 4 (4.99%) - noted swallowing, and 2 (2.97%) - difficulty swallowing. For the first time, 42 (55.26%) patients independently identified their education, and 34 (44.74%) during a preventive medical examination. When echo-examined, all patients showed cystic thyroid masses, the average size of which was  $20.8 \pm 8.3$  mm. Outpatient in aseptic conditions under the control of ultrasound, puncture aspiration of the contents was carried out and subsequent intra-cavity administration of methotrexate solution with a cytostatic content of 20 mg to 30 mg. The volume of methotrexate introduced corresponded to the amount of aspirated liquid -  $11.9 \pm 3.8$  ml (range from 2.5 to 16.2 ml). With control sonography, performed a month after the intervention in 51 (76.12%) cases, cystic formation was not visualized, in 5 (7.46%) - the maximum size of the latter did not exceed 9 mm, in 11 (16.42%) cases - the cavity decreased by no more than one third. After 12 months with a control ultrasound, all cystic masses underwent regression: in 61 (91.04%) cases, no masses were echo-visualized, in 3 (4.48%) - the maximum size of the latter did not exceed 9 mm. High efficiency (no formation or reduction of the latter to 9 mm) in 95.52% of cases is echo-proved.

**Key words:** thyroid gland; cyst; aspiration; methotrexate.

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) являются одной из наиболее часто встречающихся патологий среди лиц трудоспособного возраста и представляют широкую группу опухолей, которые имеют различные демографические, эхографические, цитологические, гистологические и клинические характеристики. Внедрение последних достижений науки и техники, особенно сонографических технологий с высоким разрешением привело к росту выявляемости патологических образований ЩЖ в популяции с 8% при клиническом обследовании до 76% при использовании эхографии [1; 2]. Несмотря на довольно высокую распространенность этой патологии среди населения злокачественные новообразования ЩЖ встречаются редко и составляют от 2 до 4 случаев на 100 тысяч человек в год [3; 4]. Наряду с традиционным комплексным обследованием у данной группы больных применяют дополнительные методы исследования: сонографию, КТ органов шеи и ЩЖ, биопсию с последующим изучением цитологии, что позволяет определить объем оперативного вмешательства. Вместе с тем, в последнее время получили развитие методы, включающие анализ молекулярно-генетических и белковых маркеров. Последние являются высокоинформативным дополнением к цитологии, однако, они не получили широкого распространения в клинической медицине в связи с большими материальными затратами [5]. В настоящее время существующие методы диагностики в предоперационном периоде не позволяют полностью (в 100% случаев) исключить злокачественность новообразования в ЩЖ. Литературные данные свидетельствуют, что от 15% до 30% новообразований ЩЖ являются кистозными либо смешанными, состоящими как из плотного, так и жидкостного компонента с преимущественным содержанием последнего. Оперативное лечение кист ЩЖ включает последующее гистологическое исследование капсулы, что позволяет полностью исключить злокачественный процесс, но, вместе с тем, при таком подходе существует риск возникновения осложнений, связанных как с анестезией, так и непосредственно с самим оперативным вмешательством (образование грубого послеоперационного рубца, возникновение гипотериоза, особенно при больших кистах) [6]. Согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциации врачей-эндокринологов, занимающихся патологией ЩЖ, целесообразно применение малоинвазивных технологий при доброкачественных кистозных образованиях, причем показанием к последней является дисфагия, как проявление локальной компрессии ЩЖ железы используют простую аспирацию содержимого, однако, только лишь у 20% пациентов через 3-6 месяцев наблюдения кисты не были обнаружены, у 30% - уменьшились, а у 50% - не из-

менились либо увеличились в размерах, что свидетельствует о невысокой эффективности данного метода [9]. Ряд авторов предлагает как альтернативу хирургическому методу лечения кист ЩЖ сонографически ассистируемую чрескожную аспирацию содержимого и последующее введение этанола [10]. Последний вызывает уменьшение объема кист путем клеточной дегидратации клеток, денатурации белка, приводит к тромбозу мелких сосудов, а в дальнейшем – к реактивному фиброзу. Авторы отмечают, что введение этанола часто сопровождается местной реакцией в виде воспаления, и сопровождается болью, иногда больные отмечают головокружение, а у части пациентов развивается дисфагия. Установлено, что данный метод приводит к уменьшению объема образования на 82–85% у больных с простыми кистами ЩЖ в среднем после двух курсов, до 66% - при наличии менее 1/3 твердого компонента содержимого полости, что требует большего количества сеансов (в среднем до четырех). Применение радиочастотных технологий позволяет добиться успеха при лечении кист ЩЖ, однако авторы сообщают о развитии ранних послеоперационных осложнений [11-13].

Общеизвестно, что метотрексат является анти-метаболитом группы фолиевой кислоты, подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, а также влияет, хотя в меньшей степени, на синтез РНК и белка [14; 15]. Непосредственное введение в полость либо накопление последнего в экссудате (транссудате) способствует усилению его действия. Возможность метотрексата подавлять клетки стенки кисты легла в основу предлагаемого метода лечения простых кист ЩЖ. Поэтому разработка и внедрение новых более эффективным малоинвазивных технологий для лечения простых кист ЩЖ является актуальной в настоящее время.

Цель: оценить эффективность метода лечения простых кист ЩЖ, включающего эхографически ассистируемую пункцию, эвакуацию содержимого и последующее введение метотрексата в полость.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдение находилось 67 больных, страдающих простыми кистозными образованиями ЩЖ. Сонографическое исследование шеи и щитовидной железы выполняли на аппаратах Logic-3 (General Electric), En Visor (Phillips) с высокочастотным преобразователем 7,5–12,0 МГц. В исследовании были включены больные с эхографически определяемыми простыми кистами (безэховое, заполненное однородной жидкостью тонкостенное образование, в полости которого отсутствовали перегородки и плотный компонент) причем минимальный размер которых был более 10 мм, а максимальный не превышал 40 мм, объем образования рассчитывали по общепринятой формуле: путем

перемножения трех максимальных размеров, одновременно используя коэффициент 0,5. Расположение образования топографически привязывали к границам доли либо к перешейку и фиксировали в протоколах исследования. Предварительно перед началом проведения процедуры было получено информированное согласие всех пациентов. В асептических условиях под контролем УЗИ проводилась пункция кисты с использованием игл размером 20-22 G, которые были соединены посредством U-образного переходника с устройством, состоящим из двух шприцов (один – пустой для эвакуации содержимого, а другой – для введения цитостатика). Объем аспирируемой жидкости составлял около 90% содержимого от рассчитываемого объема. Метотрексат предварительно разводили в 10-15 мл физиологического раствора, содержание цитостатика составляло от 20 мг до 30 мг. Последующие ультразвуковые обследования проводились через неделю (по показаниям), 1, 3, 6 и 12 месяцев (обязательно для всех), а через 18 и 24 месяцев при неудовлетворительных результатах. В качестве критерия эффективности проводимого лечения выбрано отсутствие образования на основании эхографии либо уменьшение последнего в размерах (максимальный размер не превышал 9 мм). В работе использованы клинические, эхографические, рентгенологические и цитологические методы обследования, а также малоинвазивные вмешательства.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов обследования и лечения 67 больных, страдающих простыми кистами ЩЖ, показал следующее. Средний возраст больных составил  $42,8 \pm 8,7$  лет, причем наиболее часто встречалась данная патология в группе от 24 до 46 лет. По полу распределение было следующее: 12 (17,91%) мужчины и 55 (82,09%) женщины. Ранее больные не получали лечения. Бессимптомное течение было отмечено у большинства 61 (91,04%) больных, 4 (5,97%) – отмечали осиплость голоса, а 2 (2,99%) – затрудненное глотание. Предварительно всем больным выполнена сонография органов шеи и ЩЖ. Эхографически у всех больных были выявлены кистозные образования ЩЖ, средний размер которых составил  $20,8 \pm 8,3$  мм, а максимальный размер колебался от 12 до 34 мм.

Предоперационный осмотр проводился совместно с анестезиологом. Все вмешательства проводились амбулаторно, в большинстве 64 (95,52%) случаев без использования местного анестетика, трем пациентам с лабильной психикой была предложена и проведена седация. Объем вводимого

метотрексата соответствовал количеству аспирируемой жидкости  $11,9 \pm 3,8$  мл (от 2,5 до 16,2 мл). При цитологическом исследовании пунктата атипичные клетки не были обнаружены. Средняя длительность процедуры составила  $582 \pm 102$  с.

Во время проведения вмешательства и в раннем послеоперационном периоде болевой синдром отсутствовал. Вместе с тем, две женщины сообщили о головокружении и тошноте в течение первых 10-15 минут. Лечебные мероприятия у этих женщин были ограничены постельным режимом в течение 1-2 часов. Этим же пациентам через неделю выполнялась контрольная сонография, во время которой эхографически определялась взвесь в полости кисты, что явилось показанием к повторной пункции кисты. Аспирированная жидкость имела коричневый цвет, а цитология пунктата была представлена форменными элементами крови. Других осложнений как во время вмешательства (пункция содержимого и введения метотрексата), так и в раннем послеоперационном периоде или после процедуры не было. При контрольной сонографии, выполненной через месяц после вмешательства, в 51 (76,12%) случае в тканях ЩЖ кистозное образование не визуализировалось, в 5 (7,46%) – максимальный размер последнего не превышал 9 мм. В 11 (16,42%) случаях – полость уменьшилась не более чем на одну треть по сравнению с исходным объемом, что потребовало проведение повторных процедур.

Через 12 месяцев, независимо от количества процедур, все кистозные образования подверглись регрессии: в 61 (91,04%) случаях эхографически образования не визуализировались, в 3 (4,48%) – максимальный размер последних не превышал 9 мм. Общеизвестно, что гистологическое исследование является «золотым» стандартом для исключения злокачественного процесса в новообразованиях, поэтому все пациенты были проинформированы и отнесены в группу риска, наблюдались у эндокринолога в течение 12–24 месяцев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Технические возможности современных методов визуализации позволяют регистрировать патологические очаги от 1 мм до 2 мм, что объясняет рост новообразований ЩЖ в мире [16]. Пандемия ожирения, а вместе с ней метаболический синдром и инсулинорезистентность, как патогенетические факторы, лежащие в основе опухолевого роста железистых тканей, приводят к увеличению частоты кистозных поражений [17]. Результаты аутопсии свидетельствуют, что данная патология имеет место почти у половины населения планеты старше 65 лет [18].

Вместе с тем, в последнее десятилетие в странах Европы и Северной Америки отмечается уменьше-

ние числа классических оперативных пособий на ЩЖ. В настоящее время в хирургии ЩЖ разработаны и внедрены технически очень сложные минимально инвазивные (видеоассиструемая либо трансаксилярная роботизированная тиреоидэктомия) вмешательства, которые направлены на снижение травматичности и оптимизацию лечебного эффекта [9]. Данные методики не позволяют осуществлять видеомониторинг за возвратным нервом и не получили широкого распространения ввиду риска интраоперационных осложнений.

Развитие новых технологий позволило внедрить в практическую медицину малоинвазивные методы лечения новообразований ЩЖ, а именно: сонографически ассиструемую пункционную биопсию с последующим введением склерозанта. Использование 99% этанола позволяет достичь удовлетворительных результатов при лечении простых кист ЩЖ. Однако авторы отмечают, что введение препарата сопровождается болевым синдромом за счет раздражающего действия последнего. Динамическое изучение изменений в тканях свидетельствовало об агрессивном действии склерозанта.

Предлагаемый нами метод лечения простых кист ЩЖ путем пункции, аспирации содержимого с последующим введением метотрексата позволяет устранить вышеперечисленные недостатки, а, именно: исключить местную воспалительную реакцию по сравнению с другими склерозантами (этанол), и является в настоящее время безопасной альтернативой хирургическому методу лечения. Эхографически доказана высокая эффективность предлагаемого метода - после проводимого лечения средний максимальный объем всех кист уменьшился на 96,43% по сравнению с исходным и составил 0,4 мл. Кроме этого, нами установлено, что при диаметре кисты более 29 мм необходимо неоднократное введение метотрексата.

Полученные данные позволяют предположить, что объем кисты, по-видимому, является прогностическим фактором эффективности предлагаемого метода лечения. Доза метотрексата, применяемая нами, выбрана произвольно и в несколько раз меньше общепринятой, с чем и, по-видимому, связано отсутствие побочных эффектов. Вмешательства технически были выполнены успешно у всех больных. Предварительные строгие ограничения при планировании исследования (размер кист, характер содержимого, отсутствие перегородок, длительность заболевания) позволили достичь высокой эффективности при лечении данной патологии. Такие показатели как выбор концентрации метотрексата с учетом размера кисты нуждаются в дальнейшем изучении.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сонографически ассиструемая аспирация содержимого простых кист щитовидной железы и последующее внутрисполостное введение метотрексата является альтернативным и технически простым малоинвазивным методом лечения данной патологии. Эхографически доказана высокая эффективность (отсутствие образования либо размеры последнего не превышали 9 мм) в 95,52% случаях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Durante C., Costante G., Lucisano G., Bruno R., Meringolo D., Paciaroni A., Puxeddu E., Torlontano M., Tumino S., Attard M., Lamartina L., Nicolucci A., Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9):926-35. doi:10.1001/jama.2015.0956.
2. Pemyun T. G. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):247-257.
3. Durante C., Grani G., Lamartina L., Filetti S., Mandel S. J., Cooper D. S. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
4. Russ G., Bonnema S. J., Erdogan M. F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADSE. *Thyroid*. 2017;6(5):225-237. doi:10.1159/000478927
5. Sahli Z. T., Smith P. W., Umbricht C. B., Zeiger M. A. Preoperative Molecular Markers in Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:179.
6. Kandil E., Krishnan B., Noureldine S. I., Yao L., Tufano R. P. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;75:6-17. doi:10.1159/000345498
7. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., Pacini F., Randolph G. W., Sawka A. M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman I. S., Sosa J. A., Steward S. I., Tuttle R. M., Wartofsky L. 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;26:1-133. doi:10.1089/thy.2012.0302
8. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists,

American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22:622–639. doi:10.4158/EP161208.

9. Choi W. J., Baek J. H., Choi Y. J., Lee J. H., Ha E. J., Lee W. C., Lim H. K., Kim W. B. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: role of simple aspiration of internal fluid. *Endocr Res.* 2015;40(4):215-9. doi: 10.3109/07435800

10. Reverter J. L., Alonso N., Avila M., Lucas A., Mauricio D., Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:73. doi:10.1186/s12902-015-0069-3

11. Cesareo R., Palermo A., Pasqualini V., Simeoni C., Casini A., Pelle G., Manfrini S., Campagna G., Cianni R. Efficacy and safety of a single radiofrequency ablation of solid benign non-functioning thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61:173–179. doi: 10.1590/2359-3997000000246.

12. Wu W., Gong X., Zhou Q., Chen X., Chen X. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for solid benign thyroid nodules: Comparison of MWA versus control group. *Int J Endocrinol.* 2017:9724090. doi: 10.1155/2017/9724090

13. Dobnig H., Amrein K. Monopolar radiofrequency ablation of thyroid nodules: A prospective Austrian single-center study. *Thyroid.* 2018;28:472–480. doi: 10.1089/thy.2017.0547

14. Uludag S. Z., Kutuk M. S., Ak M., Ozgun M. T., Dolanbay M., Aygen E. M., Sahin Y.. Comparison of systemic and local methotrexate treatments in cesarean scar pregnancies: time to change conventional treatment and follow-up protocols. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Nov;206:131-135. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.010.

15. Gupta P., Huria A. Management of ovarian cysts with percutaneous aspiration and methotrexate injection. *Niger Med J.* 2016;57(1):19–23. doi:10.4103/0300-1652.180566

16. Simsir I. Y., Cetinkalp S., Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):1–5. doi:10.1159/000503575

17. Kir Сю, Aydin Юю, Coskun H. Relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):6–10. doi: 10.1080/00365513.2017.1402363

18. Lang B. H., Woo Y. C., Chiu K. W. Single-session high-intensity focused ultrasound treatment in large-sized benign thyroid nodules. *Thyroid.* 2017;27:714-721 doi: 10.1089/thy.2016.0664

## ФАКТОРЫ РИСКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И МЕРЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

Гринцов А. Г., Ахrameев В. Б., Матийцев А. Б., Гринцов Г. А., Христуленко А. А.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 83000, Донецк

**Для корреспонденции:** Матийцев Александр Богданович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии ФИПО, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», e-mail: [hirurgia-fipo@dnmu.ru](mailto:hirurgia-fipo@dnmu.ru)

**For correspondence:** Alexander B. Matiytsiv, MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery, Donetsk national medical University named after M. Gorky, e-mail: [hirurgia-fipo@dnmu.ru](mailto:hirurgia-fipo@dnmu.ru)

### Information about authors:

**Grintsov A. G.**, <https://orcid.org/0000-0003-3936-8323>

**Akhrameyev V. B.**, <https://orcid.org/0000-0001-8840-4111>

**Matiytsiv A. B.**, <https://orcid.org/0000-0001-8813-1766>

**Grintsov G. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-2643-7297>

**Khristulenko A. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-0877-2059>

### РЕЗЮМЕ

Несмотря на снижение общего количества классических оперативных вмешательств на щитовидной железе, выполняемых по поводу доброкачественных новообразований, процент послеоперационных осложнений достаточно велик и колеблется от 0,4% до 7,4%, поэтому разработка мер, направленных на их предупреждение, является актуальной. Цель: определить факторы риска развития интраоперационных осложнений при вмешательствах на щитовидной железе и разработать меры их предупреждения. В работе представлен анализ результатов оперативных вмешательств на щитовидной железе у 3758 больных. Большинство вмешательств было выполнено за период с 1975 по 1985 гг. и составило 2863 (76,18%) случая, из них 72 (1,92%) – по поводу гигантских доброкачественных новообразований. Повреждение возвратного нерва после оперативных вмешательств имело место у 127 (3,38%) больных, причем при гигантских новообразованиях у 31. У 18 (0,48%) пациентов клинические проявления повреждения возвратного нерва имели место с противоположной стороны. Положительная динамика от проводимого комплекса лечения отмечалась у 113 (88,97%) больных, вместе с тем, у 14 (11,02%) имело место стойкое повреждение возвратного нерва. В раннем послеоперационном периоде отмечались явления гипокальциемии в течение первых суток у 384 (10,22%) больных, к концу вторых суток – у 292 (7,77%), к концу третьих суток – у 12 (0,33%), из них у 248 (6,59%) лиц пожилого возраста. 112 (2,98%) случаях имело место интраоперационное кровотечение. Установлено, что несоответствие размеров хирургического доступа и патологического образования (гигантский тиреотоксический зоб), нарушение этапности вмешательства (кроме заранее запланированных случаев), интимное сращение с капсулой, тонкая стенка последней, игнорирование данных видеомониторинга являются факторами риска развития интраоперационных осложнений при доброкачественных заболеваниях щитовидной железы. Использование нестандартных приемов («создание новокаиновой подушки», изменение алгоритма вмешательства) позволяет атравматично провести операцию.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; интраоперационные осложнения; факторы риска; профилактика.

## RISK FACTORS OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN BENIGN THYROID DISEASES AND THEIR PREVENTION

Greentsov A. G., Akhrameyev V. B., Matiytsiv A. B., Greentsov G. A., Khristulenko A. A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

### SUMMARY

The work presents an analysis of the results of thyroid surgery in 3758 patients. The majority of interventions were performed within 1975-1985 and amounted to 2863 (76.18%) cases, of which 72 (1.92%) were for giant benign neoplasms. Diagnosis verification was carried out in 2613 (69.53%) patients using scintigraphy, and in 1145 (30.47%) - echography. The median age was 52.7±15.8 years. The distribution by sex is 713 (18.97%) male and 3045 (81.03%) female. Most 2572 (68.44%) surgical interventions were performed under local anesthesia. Damage to the return nerve after surgery occurred in 127 (3.38%) patients, and in giant neoplasms in 31. In 18 (0.48%) patients, clinical manifestations of return nerve injury occurred on the opposite side. Positive dynamics from the treatment complex were observed in 113 (88.97%) patients, at the same time, 14 (11.02%) had persistent damage to the return nerve. In the early postoperative period there were phenomena of hypocalcemia during the first day in 384 (10.22%) patients, by the end of the second day - in 292 (7.77%), by the end of the third day - in 12 (0.33%), of which 248 (6.59%) are elderly. 112 (2.98%) cases involved intraoperative bleeding. The source

of hemorrhage in 103 (2.74%) cases was neoplasm capsule vessels. It has been established that the mismatch between the size of surgical access and pathological mass (giant thyrotoxic goiter), disruption of the stages of intervention (except early planned cases), intimate fusion with the capsule, its thin wall, disregard of video monitoring data are risk factors for intraoperative complications in benign thyroid diseases. The use of non-standard techniques («making Novocain cushion,» change of intervention algorithm) allows to visualize clearly nearby anatomical structures, and therefore, in the future - atraumatic operation.

**Key words:** thyroid gland; intraoperative complications; risk factors; prevention.

Разработка и внедрение новых технологий в практическую медицину привело к повышению чувствительности методов визуализации, которые регистрируют узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) от 1 мм до 2 мм, чем и обусловлен рост данной патологии в последнее время с частотой до 60000 – 70000 на 100000 взрослого населения популяции [1]. Ряд авторов связывает увеличение частоты заболеваний ЩЖ с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [2; 3]. Результаты аутопсии свидетельствуют, что узловые новообразования ЩЖ имеют место почти у 50% населения, возраст которых превышает 60 лет. Основы стратегии управления данной патологией заложены в научно-обоснованных Европейских и Американских руководствах по диагностике и лечению доброкачественных изменений ЩЖ [4; 5]. Тиреоидэктомия в различных модификациях остается важным методом лечения многоузлового зоба и является одной из наиболее часто выполняемых операций, как при токсическом, так и нетоксическом доброкачественном мультинодулярном зобе, особенно в эндемических районах. Показанием к хирургическому вмешательству у пациентов с зобом является гипертиреоз, устойчивый к медикаментозной терапии, симптомы сдавления (дисфагия или одышка), загрудинное расположение новообразования, отдельную группу составляют косметические проблемы. В настоящее время продолжаются дискуссии относительно типа операций при доброкачественных заболеваниях ЩЖ. Энуклеация узлов или субтотальная односторонняя лобэктомия преимущественно выполнялась в 1980-х годах и практически не имеет место в современной хирургической практике. Субтотальная тиреоидэктомия при доброкачественном многоузловом зобе считалась «золотым стандартом» лечения данной патологии до конца 20-го века ввиду низкой частоты осложнений и снижения потребности гормонозаместительной терапии на протяжении всей жизни. Вместе с тем, хирургические школы так и не пришли к консенсусу о размерах и расположении остаточной ткани ЩЖ. Развитие новых технологий позволило внедрить в практическую медицину малоинвазивные методы лечения новообразований ЩЖ, а именно: сонографически ассиструемую пункционную биопсию с последующим введением склерозанта [7]. Данная методика позволяет уточнить цитологию пунктата и исключить ряд послеоперационных осложнений, однако она имеет очень

строгие ограничения и соответственно не получила широкого распространения при лечении данной патологии. В хирургии ЩЖ в течение последних лет разработаны альтернативные, технически очень сложные минимально инвазивные (видео-ассиструемая либо трансаксилярная роботизированная тиреоидэктомия) вмешательства, которые направлены на оптимизацию косметического результата. Данные методики ограничены объемом новообразования до 30 мл либо размером, диаметр которого не превышает 30 мм, причем последние не позволяют осуществлять видеомониторинг за возвратным нервом. На фоне снижения количества оперативных вмешательств на ЩЖ, выполненных по поводу доброкачественного зоба, в Европейских странах, процент послеоперационных осложнений остается велик и колеблется от 0,4% до 7,4%. В ряде публикаций установлено, что увеличение возраста, наличие сопутствующих заболеваний являются значительными факторами риска сердечно-легочных (включая пневмонию и инфаркт миокарда, которые требуют интубацию или трахиостомию), а также тромбоэмболических осложнений, включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен в раннем послеоперационном периоде. Наиболее частым осложнением при оперативных вмешательствах на ЩЖ является повреждение возвратного нерва, которое приводит к параличу голосовых связок, причем последний может быть как временным, так и постоянным, проявляться в виде одышки, дисфагии и дисфонии, которые регистрируются от 2,4% до 12,8% случаев. Внедрение и использование интраоперационного нейромониторинга при вмешательствах на ЩЖ рекомендованное как Американскими хирургами, так и Немецкой ассоциацией хирургов-эндокринологов предполагает снижение количества осложнений, связанных с травмой возвратного нерва [8]. Следует отметить, что необходимость манипуляций вблизи сонной артерии, технические сложности, возникающие при имплантации электрода, к сожалению, являются ограничивающими факторами при использовании данной методики. Кроме того, в литературе отсутствуют статистически значимые доказательства о снижении частоты осложнений при вмешательствах на ЩЖ за счет предлагаемого способа верификации возвратного нерва. Другим критическим послеоперационным осложнением является гипо-

кальциемия, связанная с девакуляризацией, травмой либо ошибочным удалением паращитовидных желез [9]. В ряде работ установлено, что оперативное пособие на ЩЖ становится более безопасным за счет новых технологий герметизации сосудов. Однако, изменение топографии органов при оперативном вмешательстве приводит к распространению тепловой энергии на рядом расположенные ткани, а в дальнейшем – к повреждению последних (возвратный нерв, паращитовидные железы) [10]. К менее распространенным осложнениям относятся кровотечения, травма трахеи и пищевода. Вышеперечисленные возможные осложнения при оперативных вмешательствах на ЩЖ приводят к увеличению финансовых затрат на медицинское обслуживание пациентов, негативно влияют на качество жизни и требуют заместительной терапии на протяжении всей жизни [11]. Несмотря на значительное снижение количества интраоперационных осложнений при вмешательствах на ЩЖ в современной литературе отсутствуют публикации, посвященные мерам предупреждения последних.

Цель - определить факторы риска развития интраоперационных осложнений при вмешательствах на щитовидной железе и разработать меры их предупреждения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1975 г. по 2005 г. выполнено 3758 оперативных вмешательств на щитовидной железе. Изучались записи в истории болезни: возраст, пол, длительность заболевания, ИМТ, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных исследований, включая сцинтиграфию на первом этапе и результаты сонографии на втором. Особое внимание уделялось типу оперативного вмешательства, техническим особенностям (соблюдение этапности, визуализация и регистрация в протоколе операции повреждения возвратного нерва и паращитовидных желез, оценка кровотечения), течению раннего послеоперационного периода (подвижность голосовых связок, уровень кальция в крови, а также неврологические симптомы, такие как раздражительность и изменение личности).

Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ результатов оперативного лечения доброкачественных новообразований ЩЖ установил следующее. Средний возраст больных составил  $52,7 \pm 15,8$  лет. Соотношение между мужчинами и женщинами было следующим: мужчин – 713 (18,97%), женщин – 3045 (81,03%). Верификация диагноза проводилась у 2613 (69,53%) пациентов с использованием сцин-

тиграфии, а у 1145 (30,47%) – на основании данных эхографии. Пациенты предъявляли жалобы на нарушение акта глотания либо дыхательные расстройства, что являлось проявлением компрессии новообразования на рядом расположенные ткани. 72 (1,92%) оперативных пособия было выполнено по поводу доброкачественных новообразований, размеры которых превышали 10 см, пациенты преимущественно были жителями сел, чем и объясняется поздняя обращаемость. Перед операцией больным с гигантскими новообразованиями ЩЖ проводилось обязательное обследование ЛОР врача, которое включало ларингоскопию. Большинство 2572 (68,44%) оперативных вмешательств было выполнено под местной анестезией, что позволяло дополнительно проводить мониторинг состояния возвратного нерва, а, следовательно, снизить частоту повреждения последнего. Повреждение возвратного нерва после оперативных вмешательств имело место у 127 (3,38%) больных, причем при гигантских новообразованиях в 31 случае из 72. Следует отметить, что у 18 (0,48%) пациентов клинические проявления повреждения возвратного нерва имели место с противоположной стороны выполненного оперативного вмешательства. У большинства 72 (56,69%) симптомы пареза были устранены в течение шести месяцев после оперативного пособия, у 41 (32,28%) – в течение 12 месяцев. Положительная динамика от проводимого комплекса лечения отмечалась у 113 (88,97%) больных, вместе с тем, у 14 (11,02%) имело место стойкое повреждение возвратного нерва. Если операционная травма была обнаружена сразу же после вмешательства, проводился срочный осмотр отоларинголога с обязательным контролем голосовых связок. В руководствах по хирургии ЩЖ подчеркивается важность пред- и послеоперационного ЛОР осмотра, которые позволяют оценить состояние голосовых связок (наличие существующего пареза, связанного с предыдущими операциями на щитовидной железе либо сдавлением зубом больших размеров) и адекватно провести сравнение. В раннем послеоперационном периоде отмечались явления гипокальциемии в течение первых суток у 384 (10,22%) больных, к концу вторых суток – у 292 (7,77%), к концу третьих суток – у 12 (0,33%). Данное осложнение имело место у 248 (6,59%) лиц пожилого возраста, а у 54 (1,44%) – прооперированных по поводу гигантских новообразований. В 112 (2,98%) случаях имело место интраоперационное кровотечение. Источником кровотечения в 103 (2,74%) случаях были сосуды капсулы новообразования.

#### ОБСУЖДЕНИЯ

В последние десятилетия сократилось количество классических вмешательств на ЩЖ. Такая

тенденция обусловлена с одной стороны техническими возможностями методов визуализации регистрировать патологические очаги от 1мм до 2мм, с другой – внедрение малоинвазивных методов лечения (пункционная биопсия с последующим введением в полость склерозанта, либо альтернативные минимально инвазивные видеоассистируемые либо трансаксиллярные роботизированные тиреоидэктомии) вмешательства, которые направлены на снижение травматичности и оптимизацию лечебного эффекта [7]. Литературные данные свидетельствуют, что 75% прооперированных пациентов не предъявляли жалоб, клинические проявления заболевания отсутствовали, а лабораторно регистрировали нормальную функцию ЩЖ. Вместе с тем, процент интраоперационных осложнений достаточно велик, а иногда достигает 7,4% даже в специализированных клиниках, несмотря на совершенство технических приемов при выполнении пособия. Следует отметить, что отмечается рост публикаций, посвященных осложнениям, возникшим при традиционном вмешательстве на ЩЖ по поводу доброкачественных новообразований. Послеоперационные осложнения могут быть разделены на общие с частотой возникновения до 6,5% и специфические до 12,3%, обусловленные нарушениями топографии ЩЖ, которые в дальнейшем оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни в долгосрочной перспективе. Поэтому углубленное изучение факторов риска повреждения сосудов возвратного нерва и паращитовидных желез становится значимым в настоящее время. Все пациенты были прооперированы в одном отделении, в основном двумя бригадами опытных (около 200 операций на ЩЖ в год) хирургов. Данные ряда исследований свидетельствуют, что опыт (общее количество и частота операций) хирурга является фактором, позволяющим снизить количество интраоперационных осложнений у данной группы больных. При тиреотоксических формах наиболее вероятным осложнением является кровотечение из сосудов непосредственно капсулы, которые легко ранимы ввиду спаечного процесса, как результата обострения воспаления, и невыраженности капсулы новообразования. Интраоперационное кровотечение из верхней щитовидной артерии и одноименной нижней преимущественно имели место при больших и гигантских новообразованиях. Анализ показал, что при вывихивании одной из долей в рану возможен отрыв сосуда, а в дальнейшем обильное кровотечение, нарушение нормальной симеотики органов шеи является так же причиной повреждения данных сосудов. При гигантских размерах как многоузлового, так и тиреотоксического зоба при вывихивании либо ротации из ложа одной из долей не исключается повреждение яремной вены. Следует отметить, что имеющие место кли-

нические проявления повреждения возвратного нерва с противоположной стороны, выполненного оперативного пособия, по-видимому, обусловлены сжатием либо растяжением при интраоперационной ротации либо при вывихивании удаляемого новообразования ввиду несоответствия размеров последнего и раны. В нашей практике встречался узел, который располагался от ключицы до угла нижней челюсти с каждой стороны, а вес последнего колебался от 700 до 800 грамм. При многоузловом зобе в трех случаях имел место рецидив заболевания, что связано с загрудинным расположением отшнурованных узлов (отсутствие УЗИ в момент обследования больного). После удаления узлов больших размеров, рекомендована тщательная ревизия пальцем загрудинного пространства. Литературные данные свидетельствуют, что нарушение техники вмешательства по Николаеву приводит к удалению паращитовидных желез с одной либо с обеих сторон. Кроме этого, стремление хирурга выполнить максимальную радикальную операцию при многоузловом зобе не исключает полное удаление паращитовидных желез. Ротация пищевода при мобилизации доли ЩЖ изменяет эластичность трахеи, ввиду чего применение ножниц может привести к повреждению последней, поэтому предпочтительнее использовать биполярную энергию. Поврежденную трахею необходимо срочно ушить рассасывающейся нитью. Вмешательства на ЩЖ целесообразно выполнять в специализированных муниципальных учреждениях здравоохранения опытными хирургами, прошедшими стажировку в ведущих эндокринологических центрах. Перед операцией хирург обязан сообщить о типе и степени вмешательства, а также обсудить все риски, связанные с возможными осложнениями. Несоблюдение последовательности основных этапов оперативного вмешательства может привести к вышеперечисленным осложнениям, а в дальнейшем – к юридическим последствиям, которые возможно избежать.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что несоответствие размеров хирургического доступа и патологического образования (гигантский тиреотоксический зоб), нарушение этапности вмешательства (кроме раннее запланированных случаев), интимное сращение с капсулой (результат частых обострений), тонкая стенка последней (при тиреотоксических формах), игнорирование данных видеомониторинга (отсутствие четкой топографии органов) являются факторами риска развития интраоперационных осложнений при доброкачественных заболеваниях щитовидной железы. Четкое представление изменений синтопии органов шеи в результате патологического

процесса в щитовидной железе в большинстве случаев прогнозирует возможность возникновения интраоперационных осложнений. Использование нестандартных приемов («создание новокаиновой подушки», изменение алгоритма вмешательства) позволяет четко визуализировать рядом расположенные анатомические структуры, а, следовательно, в дальнейшем – атравматично провести операцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simsir I. Y., Cetinkalp S., Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020 Jan.; 29(1):1–5. doi:10.1159/000503575
2. Clinkscales W., Ong A., Nguyen S., Harruff E. E., Gillespie M. B. Diagnostic Value of RAS Mutations in Indeterminate Thyroid Nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 156 (3):472–9. doi:10.1177/0194599816685697
3. Kir S., Aydin Y., Coskun H. Relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78 (1-2):6–10. doi:10.1080/00365513.2017.1402363
4. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22:622–639. doi:10.4158/EP161208.GL
5. Lang B. H., Woo Y. C., Chiu K. W. Single-session high-intensity focused ultrasound treatment in large-sized benign thyroid nodules. *Thyroid.* 2017;27:714–721 doi: 10.1007/s00330-018-5671-0
6. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., Pacini F., Randolph G. W., Sawka A. M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman I. S., Sosa J. A., Steward S. I., Tuttle R. M., Wartofsky L. 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;26:1–133. doi:10.1089/thy.2012.0302
7. Reverter J. L., Alonso N., Avila M., Lucas A., Mauricio D., Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:73. doi:10.1186/s12902-015-0069-3
8. Yang S., Zhou L., Lu Z., Ma B., Ji Q., Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int J Surg.* 2017;39:104-13. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.086
9. Chahardahmasumi E., Salehidoost R., Amini M., Aminorroaya A., Rezvanian H., Kachooei A., Iraj B., Nazem M., Kolahdoozan M. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Adv Biomed Res.* 2019; 8: 14. doi:10.4103/2277-9175.253115
10. Tamura A., Tsutsui H., Yano Y., Ohara R., Hoshi M., Nagai T., Nagao T., Ikeda N. Thermal effects of the Thunderbeat device on the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Surg Today.* 2018;48:1076–80. doi: .10.1007/s00595-018-1692-1
11. Makay Ö. Less than total thyroidectomy for goiter: when and how? *Gland Surg.* 2017;6(S1):49-58. doi: .10.21037/g.s.2017.10.02

## ТРУДНОСТИ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Егоров А. В.<sup>1</sup>, Васильев И. А.<sup>1</sup>, Кондрашин С. А.<sup>1</sup>, Гуревич Л. Е.<sup>2</sup>, Фоминых Е. В.,<sup>1</sup> Миронова А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, ул.Б. Пироговская,6, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Васильев Иван Алексеевич, к.м.н., хирург-онколог Университетской клинической больницы №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, e-mail: vvc@list.ru.

For correspondence: Vasilyev Ivan A., PhD, I.M. Sechenov First Moscow Medical University, e-mail: vvc@list.ru.

### Information about authors:

Егоров А. В., <https://orcid.org/0000-0002-8082-1495>

Васильев И. А., <https://orcid.org/0000-0002-6267-7450>

Кондрашин С. А., <https://orcid.org/0000-0002-3492-9446>

Гуревич Л. Е., <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

Фоминых Е. В., <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>

Миронова А. В., <https://orcid.org/0000-0002-1858-8143>

### РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия выявляемость нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы значительно увеличилась, что обуславливает возросшую актуальность проблемы диагностики и лечения. Особую группу пациентов составляют случаи с множественными панкреатическими неоплазиями, требующие собственных алгоритмов диагностики и лечения. Цель: отразить основные подходы к лечению пациентов с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

Материал и методы: обладая опытом ведения 26 пациентов с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко с 1997 г. по 2019 г., авторы описывают основные алгоритмы лечения этой проблемы и анализируют полученные результаты. Результаты: частота множественных опухолей составила 9% среди спорадических случаев и 36,5% среди новообразований, развившихся при синдроме МЭН-1. Из 26 пациентов с множественными панкреатическими неоплазиями 24 были оперированы. У 22 больных после точной предоперационной диагностики удалось выполнить органосберегающие варианты вмешательств, сузив таким образом показания для тотальной панкреатэктомии. Заключение: точная топическая диагностика и выявление гормонально-активных опухолей на дооперационном этапе позволяет предложить пациентам оптимальный органосберегающий вариант операции и обеспечить персонализированный подход к лечению пациентов с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; хирургия.

### SURGICAL MANAGEMENT OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Egorov A. V.<sup>1</sup>, Vasilyev I. A.<sup>1</sup>, Kondrashin S. A.<sup>1</sup>, Gurevich L. E.<sup>2</sup>, Fominyh E. V.<sup>1</sup>, Mironova A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

### SUMMARY

The incidence of pancreatic neuroendocrine tumors has significantly increased for the last decades. Patients with multiple pancreatic neuroendocrine tumors require special attention to the diagnosis and treatment algorithms. The aim is to show possible treatment approaches for patients with multiple pancreatic neuroendocrine tumors. Materials and methods. 26 patients with multiple pancreatic neuroendocrine tumors were managed in the abdominal surgery department of Sechenov University for the last 20 years. Results. The rate of multiple tumors was 9% for sporadic tumors and 36.5% among patients with MEN-1. Sensitivity of the imaging techniques was significantly lower than in solitary insulinomas. Most patients underwent parenchyma-sparing procedures. Total pancreatectomy was performed only in two cases.

Conclusion. Accurate imaging and identification of hormone-secreting tumors allows to offer patients parenchyma-sparing surgery and to provide more personalized approach to the treatment of patients with multiple pancreatic neuroendocrine tumors.

**Key words:** pancreatic neuroendocrine tumors; surgery.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) впервые были описаны в 1869 году и представляют собой новообразования, возникающие из островковых клеток ПЖ. Это особая группа заболеваний, отличающаяся собственной

терминологией, классификацией, особенностями диагностики и специфическими подходами к лечению [1].

Частота НЭО ПЖ составляет 0,48 на 100 000 населения в год, при этом до 1,0 % случаев обна-

рживается при аутопсии [2; 3]. Среди всех панкреатических новообразований НЭО составляют около 10%. [4]. В связи с совершенствованием методов диагностики и возможным ростом истинной заболеваемости за последние десятилетия выявляемость заболевания увеличилась более чем в семь раз, что обуславливает возросшую актуальность диагностики и лечения данной нозологии [5].

Панкреатические неоплазии обладают широкой вариабельностью клинических и морфологических особенностей [6]. В зависимости от наличия у пациентов клинического синдрома, вызванного гиперсекрецией гормонов, выделяют функционирующие и нефункционирующие опухоли. Клиническая картина при функционирующих НЭО определяется чрезмерной продукцией опухолью гормонов: инсулина, гастрина, глюкагона, соматостатина либо вазоинтестинального пептида. Среди гормонально-активных опухолей наиболее часто встречаются инсулиномы, за которыми в порядке убывания следуют гастриномы, глюкагономы, ВИ-Помы, соматостатиномы. До 60% НЭО поджелудочной железы являются нефункционирующими, т.е. не сопровождающимися клинической картиной гормональной гиперпродукции, что создает определенные трудности в диагностике подобных образований. Клинические проявления могут быть связаны с симптомами локальной компрессии и метастатическим поражением, но чаще всего подобные опухоли являются случайной находкой [7].

НЭО ПЖ возникают в большинстве случаев sporadически, однако могут являться частью наследственных синдромов, таких как множественная эндокринная неоплазия 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера), болезнь фон Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз I типа (болезнь фон Реклингхаузена) и туберозный склероз [8; 9]. МЭН-1 представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сочетанным возникновением НЭО ПЖ с опухолями парашитовидных желез и гипофиза. Из вышеперечисленных данное расстройство является наиболее распространенным наследственным синдромом, и до 10 % НЭО ПЖ связаны с ним [10; 11].

И sporadические опухоли, и НЭО в рамках наследственных синдромов могут быть множественными, причем в последнем случае частота их возникновения значительно выше. К примеру, у пациентов с синдромом МЭН-1 множественные инсулиномы наблюдаются в 40-90% [12].

Лечебная тактика при множественных НЭО ПЖ является сложной и до конца не решенной задачей. Проблема определения локализации нескольких новообразований обуславливает возможное несоответствие пред- и интраоперационного топического диагноза, что влечет за собой необходимость смены тактики во время хирургического

вмешательства. Кроме того, дифференцировка гормонально-активных и нефункционирующих опухолей, необходимая для осуществления персонализированного подхода в лечении, при наличии множественных новообразований усложняется. На настоящий момент хирургическое вмешательство остается методом выбора, однако вопрос об оперативной тактике решается исходя из ряда факторов, и нет никаких сомнений в том, что множественные НЭО ПЖ требуют особого подхода. Тотальная дуоденпанкреатэктомия - наиболее радикальный вариант хирургического лечения, однако вследствие гарантированно развивающегося в послеоперационном периоде сахарного диабета, очевидно, должна иметь строгие показания к выполнению. В данной статье мы хотим поделиться нашим опытом лечения множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Цель: отразить основные подходы к лечению пациентов с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко в период с 1997 г. по 2019 г. по поводу НЭО ПЖ прооперировано 164 пациента, при этом у 26 больных мы столкнулись с синхронными множественными новообразованиями. Синдром МЭН-1 был диагностирован у 15 пациентов с множественными опухолями, в остальных 11 наблюдениях неоплазии возникли sporadически. Таким образом, частота множественных опухолей составила 9% среди sporadических случаев и 36,5% среди НЭО, развившихся при синдроме Вермера.

Подавляющее большинство пациентов (21 из 26) с множественными НЭО обратились в клинику по поводу симптомов гипогликемии, оставшиеся 5 больных являлись близкими родственниками пациентов нашей клиники с синдромом МЭН-1, в связи с чем проходили комплексное обследование в рамках скрининга заболевания.

В алгоритм обследования входили установление синдромального диагноза, проведение пробы с голоданием для подтверждения природы гиперинсулинизма и топическая диагностика. Для определения локализации опухоли мы использовали УЗИ (n=26) и КТ органов брюшной полости (n=26), эндоУЗИ панкреатобилиарной области (n=16), а при наличии множественных нейроэндокринных опухолей в сочетании с симптомами гормональной гиперпродукции прибегали к артериально-стимулированному забору крови (n=16) для дифференцировки области поджелудочной железы с гормонально-активной опухолью. Также двум пациентам мы выполнили толстоигольную биопсию опухоли под контролем УЗИ с последующим ИГХ исследованием для определения злокачественного потен-

циала опухоли. Интраоперационно диагностический поиск продолжался при помощи осмотра и пальпации всех отделов поджелудочной железы, а также обязательного применения ультразвукового исследования (ИОУЗИ). Из 26 пациентов с множественными НЭО ПЖ 24 были оперированы. Для подтверждения диагноза в плановом порядке проводилось иммуногистохимическое исследование операционного материала с определением секретируемых гормонов. Спектр выполненных вмешательств: множественные энуклеации (n=3), дистальные резекции (n=14), дистальные резекции и энуклеации опухолей головки поджелудочной железы (n=3), панкреатодуоденальные резекции (n=2) и панкреатэктомии (n=2). Послеоперационные осложнения развились у 10 из 24 оперированных пациентов, один из которых умер. Повторное возникновение НЭО поджелудочной железы отмечено у 3 пациентов. Двое повторно оперированы, третий пациент находится под динамическим наблюдением, учитывая маленькие размеры вновь возникшей опухоли и отсутствие гормональных проявлений.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Чувствительность методов топической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы была значительно меньше при множественных опухолях по сравнению с солитарными. Особенно значительное снижение информативности исследований мы наблюдали при синдроме МЭН-1, что объясняется большим количеством опухолей меньше сантиметра в диаметре. Так, чувствительность трансабдоминального УЗИ и КТ органов брюшной полости при множественных спорадических опухолях составила 43%, а при синдроме МЭН-1 17% и 55% соответственно. Из дооперационных методов диагностики эндоУЗИ обладало наибольшей чувствительностью, которая составила 54% для множественных спорадических и 63% для опухолей в рамках синдрома МЭН-1. Чувствительность эндоУЗИ для солитарных опухолей по нашим данным составляет 80%. Артериально-стимулированный забор крови (АСЗК) был выполнен 16 пациентам для дифференцировки гормонально-активных и нефункционирующих опухолей, и во всех наблюдениях был информативным. Необходимо отметить, что даже чувствительность самого информативного метода – интраоперационного УЗИ составила лишь 87% и 63% для спорадических множественных НЭО и неоплазий при синдроме МЭН-1 соответственно. Для солитарных инсулином чувствительность интраоперационного УЗИ составила 96%.

Показаниями к оперативному вмешательству являлись клиническая картина гиперинсулинизма, нефункционирующие НЭО поджелудочной железы

более 2 см в диаметре либо с тенденцией к росту, а также наличие злокачественных НЭО поджелудочной железы в анамнезе у родственников первой линии родства.

Двое больных с неагрессивным течением гипергастринемии, обусловленным множественными гастриномами в рамках синдрома МЭН-1, не были оперированы в связи с высоким риском рецидива заболевания и хорошей коррекцией гормональных проявлений на фоне консервативной терапии.

Сроки наблюдения за пациентами после оперативного вмешательства составили от 2 до 18 лет, средний период наблюдения 10 лет. После дуоденпанкреатэктомии при сроке наблюдения более 5 лет рецидива заболевания не отмечено, качество жизни на заместительной терапии удовлетворительное.

С появлением новых опухолей мы столкнулись у трех пациентов, у одного из которых был диагностирован синдром МЭН-1. В связи с малыми размерами опухолей (менее 1 см) и отсутствием гормональной симптоматики данный пациент в течение 2 лет находится под динамическим наблюдением. Двое других больных были повторно оперированы по поводу вновь возникших инсулином. В первом случае в связи с тяжелым общесоматическим статусом и высоким риском осложнений выполнена МВА. У второго пациента выявленная опухоль отличалась тенденцией к росту. При этом необходимо отметить, что если при первом вмешательстве было удалено две опухоли с Ki67 1,5% и 4,7%, то при повторном вмешательстве уровень Ki67 в опухоли составил 15,7%. Несмотря на выполненную панкреатодуоденальную резекцию, через год у пациента вновь возникла НЭО в теле ПЖ. В настоящий момент больной находится на лекарственной терапии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В современной литературе крайне мало информации, посвященной проблеме лечения множественных опухолей поджелудочной железы: лишь в нескольких публикациях упоминается об их преобладании в составе синдрома МЭН-1 в сравнении со спорадическими случаями. Вероятно, это обусловлено небольшими выборками пациентов с НЭО [12; 13; 14; 15].

При сочетании гормонально-активных и нефункционирующих опухолей поджелудочной железы перед врачом на этапе диагностики стоит две задачи: определение точной локализации всех опухолей и дифференцировка функционирующих и нефункционирующих.

Для решения проблемы топической диагностики необходимо применение инструментальных методов в комбинации, так как чувствительность ни одного из них в отдельности не достигает 100%.

Как показали наши данные оперативных вмешательств по поводу множественных опухолей на фоне синдрома МЭН-1, даже при интраоперационной ревизии с ИОУЗИ часто невозможно идентифицировать все опухоли. Данный факт необходимо учитывать при планировании оперативного лечения.

В дифференцировке функционирующих и нефункционирующих опухолей ключевую роль играет артериально-стимулированный забор крови – методика, сочетающая в себе метод визуализации и функциональное определение зоны гормональной гиперпродукции. Мы выполнили АСЗК 16 из 21 пациента с гормонально-активными опухолями. У оставшихся 5 больных до операции при КТ и эндоУЗИ мы получили однозначные данные о наличии единичной инсулиномы, в связи с чем необходимости в дополнительном обследовании не было.

Безусловно, единственным радикальным методом лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы остается оперативное вмешательство. Согласно клиническим рекомендациям, хирургическому удалению подлежат нефункционирующие нейроэндокринные опухоли более 2 см в диаметре в связи с повышенным риском отдаленного метастазирования, а также опухоли, сопровождающиеся симптомами гормональной гиперпродукции. Наиболее сложными в плане топической диагностики являются гастриномы, что обусловлено их частой множественной локализацией и крайне малыми размерами. Данные особенности опухолей являются основной причиной неполного объема хирургического пособия и, как следствие, рецидива гипергастринемии после операции.

Таким образом, цели хирургического лечения следующие.

1. Предотвращение местного распространения опухоли и ее отдаленного метастазирования;
2. Купирование и контроль симптомов гормональной гиперпродукции;
3. Снижение уровня осложнений и поддержание удовлетворительного качества жизни пациента после операции.

Для обеспечения вышеуказанных целей необходимым условием является персонифицированный подход к выбору хирургической тактики, что, в свою очередь, невозможно без выявления гормонально-активных опухолей и точной топической диагностики на дооперационном этапе. Данный подход позволяет определить локализацию гормонально-активных новообразований, оценить риски метастазирования и предложить органосберегающие варианты оперативного лечения при множественном поражении различных отделов поджелудочной железы.

Большая часть пациентов обратилась в клинику в связи с симптомами гипогликемической болезни, вследствие чего, несмотря на множественные новообразования, локализующиеся в различных отделах поджелудочной железы, хирургическое лечение было необходимо. Значительной части пациентов после точной дооперационной диагностики удалось выполнить органосберегающие варианты вмешательств, избавив их от симптомов гипогликемии. В зависимости от локализации множественных НЭО и тактики лечения можно выделить четыре группы пациентов.

1. При расположении НЭО в головке поджелудочной железы предпочтение отдавалось энуклеации, а при невозможности ее выполнения объем операции расширялся до панкреатодуоденальной резекции.
2. В случаях локализации НЭО левее перешейки поджелудочной железы мы выполняли дистальную резекцию поджелудочной железы.
3. У пациентов с НЭО в головке и в дистальной части поджелудочной железы в качестве альтернативы тотальной панкреатэктомии мы делали выбор в пользу дистальной резекции в сочетании с энуклеацией опухолей головки.
4. При тотальном поражении поджелудочной железы с локализацией опухолей во всех ее отделах единственной опцией была тотальная дуоденпанкреатэктомия.

Только двум пациентам мы выполнили тотальную панкреатэктомию в связи с высоким риском злокачественных НЭО поджелудочной железы и поражением опухолью всех отделов поджелудочной железы. В первом случае опухоли характеризовались высокой интенсивностью роста и превышали размеры 2 см, другой пациент отличался отягощенным анамнезом: у родного брата была диагностирована злокачественная гастринома поджелудочной железы.

Определяя хирургическую тактику при множественных НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, мы отдавали себе отчет в том, что поджелудочная железа является органом-мишенью реализации мутации гена МЭН-1. Учитывая более молодой возраст пациентов в сравнении со спорадическими случаями возникновения опухоли, мы считали необходимым стремиться к выполнению органосберегающих операций, целью которых являлось купирование гормональных синдромов и предупреждение отдаленного метастазирования НЭО ПЖ наряду с сохранением качества жизни за счет оставшейся ткани поджелудочной железы. Данный подход позволяет отсрочить наступление инсулин-зависимого сахарного диабета и тем самым значительно влияет на качество жизни.

Повторное возникновение НЭО ПЖ отмечено лишь у трех пациентов (12%), двое из которых впоследствии были оперированы. Обращает на себя внимание увеличение злокачественного потенциала вновь возникшей опухоли у одного из повторно оперированных больных. Данный факт не позволяет однозначно рекомендовать органосберегающие вмешательства всем пациентам. Второму пациенту выполнена микроволновая абляция повторно развившейся инсулиномы в связи с высоким риском осложнений. Третий случай повторного возникновения опухолей ПЖ зафиксирован у пациента с синдромом МЭН-1. Через 14 лет после хирургического лечения по поводу инсулиномы и нефункционирующих НЭО ПЖ у больного при контрольном обследовании вновь выявлены нефункционирующие НЭО ПЖ менее 1 см в диаметре. Учитывая небольшие размеры и отсутствие гормональных симптомов, пациент в течение 2-х лет находится под динамическим наблюдением.

Лечение пациентов с НЭО ПЖ является сложной задачей в плане диагностики, выработки тактики лечения и оперативной техники, особенно в случае гормонально-активных опухолей, что диктует необходимость ведения таких пациентов в высокоспециализированных центрах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чаще всего множественные НЭО ПЖ встречаются при синдроме МЭН-1. Точная топическая диагностика на дооперационном этапе позволяет предложить индивидуальные варианты хирургического лечения, что в большинстве случаев дает возможность выполнить органосберегающие операции в качестве альтернативы тотальной панкреатэктомии. В то же время нельзя не отметить, что возможность рецидива заболевания и появление НЭО с более высоким потенциалом злокачественности оставляет вопрос о целесообразности органосберегающих оперативных вмешательств открытым. В связи с этим нет сомнений в необходимости проведения многоцентровых исследований по лечению множественных НЭО поджелудочной железы для определения оптимальной тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Parbhu S. K., Adler D. G. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract*. 2016;44(3):109-119. doi:10.1080/21548331.2016.1210474;
2. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J. C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589;
3. Lepage C., Bouvier A. M., Phelip J. M., Hatem C., Vernet C., Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004;53(4):549-553. doi:10.1136/gut.2003.026401;
4. Valente R., Hayes A. J., Haugvik S. P., Hedenström P., Siuka D., Korsæth E., Kämmerer D., Robinson S. M., Maisonneuve P., Delle Fave G., Lindkvist B., Capurso G. Risk and protective factors for the occurrence of sporadic pancreatic endocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(8):405-414. doi:10.1530/ERC-17-0040;
5. Falconi M., Zerbi A., Crippa S., Balzano G., Boninsegna L., Capitanio V., Bassi C., Di Carlo V., Pederzoli P. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1621-1627. doi:10.1245/s10434-010-0949-8;
6. Amador Cano A., García F., Espinoza A., Bezies N., Herrera E., De Leija Portilla J. Nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(2):225-228. doi:10.1016/j.ijscr.2012.10.018
7. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):21-28. doi:10.5582/irdr.2017.01007;
8. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J., Schmitt A., Henopp T., Komminoth P., Heitz P. U., Perren A., Klöppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch*. 2007;451(S1):S29-S38. doi:10.1007/s00428-007-0450-3;
9. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D. K., Capdevila J., Caplin M., Kos-Kudla B., Kwekkeboom D., Rindi G., Klöppel G., Reed N., Kianmanesh R., Jensen R. T. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171. doi:10.1159/000443171;
10. Marx S. J., Simonds W. F. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev*. 2005;26(5):615-661. doi:10.1210/er.2003-0037
11. Frost M., Lines K. E., Thakker R. V. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):216-227. doi:10.1038/nrendo.2018.3;
12. Alexakis N., Neoptolemos J. P. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):183-205. doi:10.1016/j.bpg.2007.10.008;

13. Zhao Y. P., Zhan H. X., Zhang T. P., Cong L., Dai M. H., Liao Q., Cai L. X. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103(2):169-174. doi:10.1002/jso.21773;
14. Machado M. C. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(S1):145-148. doi:10.6061/clinics/2012(sup01)24;
15. Giudici F., Nesi G., Brandi M. L., Tonelli F. Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas.* 2012;41(4):547-553. doi:10.1097/MPA.0b013e3182374e08.

## ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

Котельникова Л. П.<sup>1,2</sup>, Мокина Г. Ю.<sup>2</sup>, Полякова Н. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, г. Пермь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Пермского края Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, 614000, г. Пермь, Россия

**Для корреспонденции:** Котельникова Людмила Павловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», e-mail: splaksin@mail.ru

**For correspondence:** Kotelnikova Liudmila P. - MD, Professor, head of the Surgical department with the course of cardiovascular surgery and invasive cardiology, E.A. Vagner Perm State Medical University, e-mail: splaksin@mail.ru

### Information about the authors:

**Kotelnikova L. P.**, <https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>

**Mokina G. Yu.**, <https://orcid.org/0000-0001-9784-5197>

**Polyakova N. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-2818-2411>

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить частоту и сроки развития гипокальциемии после хирургического вмешательства по поводу первичного, вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Материал и методы. Оперирован 21 пациент по поводу гиперпаратиреоза, из них 15 – по поводу первичного (I группа), 6 – вторичного и третичного (II группа). В I группе медиана исходного уровня общего кальция в сыворотке крови составила 3,06 ммоль/л, фосфора – 0,9 ммоль/л, паратгормона 360 пмоль/л. Во II группе все пациенты находились на программном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности не менее пяти лет. Медиана исходного уровня кальция в сыворотке крови составила 2,29 ммоль/л, фосфора – 2,64 ммоль/л, паратгормона 1822 пмоль/л. Результаты. Через сутки после удаления аденомы паращитовидной железы (I группа) уровень кальция и фосфора нормализовался, содержание паратгормона (медиана 21,4 пмоль/л) значительно снизилось. В одном случае (6,7%) на пятые сутки возникли клинические признаки гипокальциемии, а уровень кальция снизился до 1,86 ммоль/л. Всем больным второй группы выполнена субтотальная паратиреоидэктомия. Через сутки уровень паратгормона значительно снизился (медиана 227 пмоль/л). Содержание фосфора нормализовалось. Уровень кальция крови у всех пациентов превышал 2 ммоль/л. На 4-5-е сутки содержание кальция в крови снизилось и колебалось от 1,14 ммоль/л до 2,04 ммоль/л, а у четырех пациентов возникли клинические признаки гипокальциемии. Установлено, что развитие гипокальциемии имеет положительную корреляцию средней величины с уровнем паратгормона, фосфора и отрицательную с содержанием кальция до операции. Заключение. Снижение уровня общего кальция с развитием клинических симптомов возникает на 4-5 сутки после операции в 6,7% по поводу первичного гиперпаратиреоза и в 66,7% - по поводу вторичного, третичного. Факторами риска развития гипокальциемии служат исходный низкий предоперационный уровень кальция и высокий паратгормона, фосфора.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; гипокальциемия.

### HYPOCALCEMIA AFTER PARATHYROIDECTOMY

Kotelnikova L. P.<sup>1,2</sup>, Mokina G. Yu.<sup>2</sup>, Polyakova N. G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, 614000, Perm, Russia

<sup>2</sup>Perm Krai Clinical Hospital, 614000, Perm, Russia

### SUMMARY

The aim of the study was to estimate the frequency and timing of hypocalcemia after surgical treatment for primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. Materials and methods. 21 patients were operated for hyperparathyroidism, 15 - for primary (group 1), 6 - for secondary and tertiary (group 2). In I group the median baseline level of total serum calcium was 3.06 mmol/l, phosphorus 0.9 mmol/l, and parathyroid hormone 360 pmol/l. In II group all patients were on program dialysis for end-stage chronic kidney failure for at least five years. The median baseline serum total calcium level was 2.29 mmol/l, phosphorus 2.64 mmol/l, and parathyroid hormone 1822 pmol/l. Results. A day after removal of the parathyroid adenoma (1 group) the level of calcium and phosphorus was normalized, the content of parathyroid hormone (median 21.4 pmol/l) significantly decreased. In one case (6.7%) on the fifth day there were clinical signs of hypocalcemia and the level of calcium decreased to 1.86 mmol/l. All patients of the second group underwent subtotal parathyroidectomy. After a day the level of parathyroid hormone significantly decreased (median 227 pmol/l). The phosphorus content has returned to normal. The calcium level in all cases exceeded 2 mmol/l. On day 4-5 the total calcium content decreased and ranged from 1.14 mmol/l to 2.04 mmol/l. Four patients (66.7%) showed clinical signs of hypocalcemia. It was found that the development of hypocalcemia has a positive correlation of average value with the level of parathyroid hormone, phosphorus and negative with the content of calcium before surgery. Conclusion. The decrease in the level of total calcium with the development of clinical symptoms occurs on 4-5 days after surgery for primary hyperparathyroidism in 6.7% and for secondary or tertiary - in 66.7%. Risk factors for hypocalcemia are the baseline low level of calcium and high of parathyroid hormone, phosphorus.

**Key words:** hyperparathyroidism; parathyroidectomy; hypocalcemia.

Последние годы значительно увеличивается количество хирургических вмешательств по поводу как первичного, так и вторичного, третичного гиперпаратиреоза, что связано с улучшением лабораторной и инструментальной диагностики заболеваний паращитовидных желез [1; 3]. Эффективность оперативного лечения в отдаленном периоде в основном определяется количеством удаленных паращитовидных желез. К частым осложнениям раннего послеоперационного периода относится гипопаратиреоз, который в основном носит транзитный характер, но требует дополнительного консервативного лечения [2; 4; 5]. При первичном гиперпаратиреозе снижение уровня кальция после хирургического вмешательства встречается реже и достаточно быстро корригируется препаратами кальция. При вторичном и третичном гиперпаратиреозе содержание кальция зависит от объема оперативного вмешательства – субтотальная, стандартная или тотальная паратиреоидэктомия, а также от наличия эктопированных околощитовидных желез. Значительное снижение уровня кальция в раннем послеоперационном периоде приводит к развитию парестезий и даже судорог. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, контроль лабораторных показателей проводится в раннем послеоперационном, при этом определяется уровень общего кальция и паратгормона [5]. К предикторам развития гипокальциемии после операций на щитовидной и паращитовидных железах относятся низкий уровень кальция до операции, степень снижения паратгормона и кальция после хирургического вмешательства [6; 7; 8]. Остается дискуссионным вопрос о сроках лабораторного контроля после паратиреоидэктомии с целью профилактики развития гипокальциемии.

Цель исследования – определить частоту и сроки развития гипокальциемии после хирургического лечения по поводу первичного, вторичного и третичного гиперпаратиреоза.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За последние три года в 1-ом хирургическом отделении Пермской краевой клинической больницы оперирован 21 пациент по поводу гиперпаратиреоза. Мужчин было 6, женщин – 15. Медиана возраста составила 58 лет (50; 65). При обследовании у 15 был диагностирован первичный гиперпаратиреоз (I группа) и у 6 – вторичный и третичный (II группа). Изучены клинические проявления заболевания. Проведено лабораторное обследование с определением уровня общего кальция и фосфора в сыворотке крови, а также паратгормона. Нормальным содержанием общего кальция считали 2,1-2,55 ммоль/л, фосфора – 0,7-1,6 ммоль/л и паратгормона – 1,6-6,9 пмоль/л. С целью топической диагно-

стики использовали УЗИ шеи, у части пациентов – скинтиграфию с технетрилом Tc-99 и МСКТ. Течение раннего послеоперационного периода оценивали по клиническим симптомам, результатам лабораторного контроля. При диагностике гипокальциемии проводили консервативное лечение.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Учитывая небольшое количество обследованных пациентов и ненормальность распределения величин, использовали непараметрические методы. Элементы описательной статистики представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Сравнения в зависимых и независимых группах проведено с использованием критериев Манн-Уитни и Вилкоксона. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помощью многофакторного корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции (r) Спирмена, а также уровень его значимости. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе преобладали женщины – 13 из 15 пациентов. Медиана возраста составила 60,5 лет (50; 66). У большинства (13) обнаружена манифестная форма заболевания. При анализе клинических симптомов установлено, что чаще всего больные жаловались на выраженную общую слабость, боли в костях, суставах и мышцах, эмоциональную лабильность. В 46,7% (7) диагностирован остеопороз, причем у двух пациентов осложненный патологическими переломами, в 40% (6) – уролитиаз с локализацией конкрементов как в почечной лоханке, так и в мочеточнике. В двух (13,3%) случаях при бессимптомном течении заболевания диагноз был поставлен случайно при обследовании по поводу другой патологии.

Медиана уровня общего кальция в сыворотке крови составила 3,06 ммоль/л (2,9; 3,29), фосфора 0,9 ммоль/л (0,75; 1,32), паратгормона 360 пмоль/л (259; 1403). У 13 пациентов содержание кальция в сыворотке крови превышало норму на 0,25 ммоль/л и более, у двух соответствовало верхней границе нормы. У 12 пациентов уровень фосфора был в пределах референтных значений, у двух обнаружено небольшое его снижение, еще в одном – значительное, почти в 15 раз, повышение. Содержания паратгормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом колебалось от 92 пмоль/л до 2427 пмоль/л и превышало норму в 13-352 раза.

Для топической диагностики всем пациентам проведено УЗИ органов шеи, которое позволило обнаружить одиночные гипозоногенные образования позади щитовидной железы в 9 случаях справа и в пяти – слева, у большинства в проекции ниж-

него полюса (13) средним диаметром 22,5 мм (15; 25). У одного пациента найдено две увеличенные паращитовидные железы диаметром по 18 мм позади нижнего полюса щитовидной железы справа. В 12 случаях диагноз дополнительно подтвердили КТ шеи (7), сцинтиграфией (4) и МРТ (1). В 40% обнаружены узловые образования щитовидной железы при нормальной ее функции.

Все больные были оперированы. Им было произведено удаление аденомы паращитовидной железы из воротникового мини-доступа на шее (9), а при наличии узлов в щитовидной железе из традиционного воротникового доступа в сочетании с ее резекцией (6). Проводили интраоперационное экспресс-гистологическое исследование удаленной ткани для подтверждения паратиреоидэктомии. При морфологическом исследовании препаратов после операции диагноз аденомы установили у 14 пациентов, у одного диагностирован рак паращитовидной железы.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений у 14 пациентов. У них через сутки после хирургического вмешательства нормализовался уровень общего кальция, медиана которого составила 2,39 ммоль/л (2,22; 2,73), фосфора 1,26 ммоль/л (1,02; 1,62). Значимо снизилось содержание паратгормона – медиана 21,4 пмоль/л (16,7; 59,5) ( $p=0,00$ ). По сравнению с предоперационным уровнем паратгормона стал в 17 раз ниже. В одном случае (6,7%) на пятые сутки послеоперационного периода возникли парестезии в пальцах рук, а уровень кальция снизился до 1,86 ммоль/л, паратгормона – с 1403 пмоль/л до 171 пмоль/л (в 8,2 раза). Клинические проявления гипопаратиреоза были купированы внутривенным медленным введением 10% раствора глюконата кальция, затем были назначены препараты кальция в таблетках в дозе 1500 мг в сочетании с альфа-кальцидолом в дозе 2 мкг/сутки. Уровень кальция нормализовался, доза препарата снижена до 1000 мг. При осмотре через 6 месяцев уровень паратгормона в 1,5 раза выше нормы, а уровень общего и ионизированного кальция в пределах референтных значений. Учитывая наличие выраженного остеопороза, пациентка продолжает принимать препараты кальция и альфа-кальцидол. Через 6 месяцев после хирургического вмешательства медиана содержания паратгормона у пациентов 1 группы составила 6,2 пмоль/л (1,77; 7,2), кальция 2,38 ммоль/л (2,25; 2,57). Все пациенты принимали альфакальцидол в дозе 1 мкг/сутки.

Во II группе все пациенты находились на программном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности не менее пяти лет. Мужчин было 4, женщин – двое. Медиана возраста – 53,5 лет (39; 61). У всех были диагностированы минерально-костные нарушения, гиперфосфатемия. Медиана уровня общего кальция

в сыворотке крови составила 2,29 ммоль/л (2,17; 2,38), фосфора – 2,64 ммоль/л (2,04; 3,76), паратгормона 1822 пмоль/л (1294; 2500). Все пациенты сначала получали консервативное лечение земпларом и мимпарой с временным снижением уровня паратгормона и кальция. Затем содержание паратгормона увеличилось и достигло или превысило 1000 пмоль/л. При УЗИ шеи находили увеличение одной (3), двух (1), трех (1) и четырех (1) паращитовидных желез. Их средний диаметр составил 20 мм (15; 25). В одном случае диагноз был подтвержден КТ органов шеи, где было обнаружено наличие трех гиподенсивных образований позади правого нижнего полюса щитовидной железы размерами 7 мм, 10 мм и 20 мм. Изменения в щитовидной железе были диагностированы лишь в одном случае: обнаружен узел в нижнем полюсе щитовидной железы диаметром 2 см. При цитологическом исследовании аспирата тонкоигольной пункции были обнаружены признаки фолликулярной неоплазии.

Все больные были оперированы традиционным воротниковым доступом с билатеральной ревизией паращитовидных желез. Субтотальная паратиреоидэктомия с удалением всех измененных паращитовидных желез была выполнена в пяти случаях. Одному пациенту при увеличении всех желез произведена стандартная паратиреоидэктомия. Еще одной пациентке выполнена субтотальная паратиреоидэктомия в сочетании в гемитиреоидэктомией с резекцией перешейка. При морфологическом исследовании препаратов после операции в пяти случаях установили диагноз аденомы, в одном случае – гиперплазии паращитовидных желез. У пациентки после удаления аденомы паращитовидной железы в сочетании с гемитиреоидэктомией при гистологическом исследовании обнаружен фолликулярный рак щитовидной железы  $T_2N_0M_0$ .

Через сутки после хирургического вмешательства уровень паратгормона значимо снизился ( $p=0,00$ ), его медиана составила 227 пмоль/л (125; 634), что было в 8 раз ниже дооперационного. Содержание фосфора нормализовалось, медиана его 1,59 ммоль/л (1,38; 1,73). Уровень кальция крови у всех пациентов превышал 2 ммоль/л. На 4-5-е сутки содержание кальция в крови снизилось и колебалось от 1,14 ммоль/л до 2,04 ммоль/л, медиана – 1,86 (1,42; 2,04). У четырех пациентов из шести возникли парестезии в пальцах рук и/или околоротовой области. При снижении содержания кальция до 2,04 ммоль/л и 1,99 ммоль/л клинических проявлений гипопаратиреоза не отмечено. Коррекцию гипокальциемии проводили введением раствора глюконата кальция 10%-40 мл с последующим назначением препаратов кальция в таблетках в дозе 1500 мг в сочетании с альфакальцидолом в дозе 2 мкг/сутки и контролем содержания кальция

в крови один раз в две недели. Через 6 месяцев после операции медиана уровня паратгормона была 117,5 пмоль/л (111; 128), кальция 2,24 ммоль/л (2,2; 2,25). Все пациенты принимали препараты кальция в дозе 1000 мг в сутки и альфакальцидол в дозе 2 мкг/сутки.

Установлено, что развитие парестезий в раннем послеоперационном периоде имеет положительную корреляцию средней величины с уровнем паратгормона, фосфора и отрицательную с содержанием кальция до операции. Чем выше содержание паратгормона, фосфора и ниже уровень кальция в крови, тем чаще возникает гипопаратиреоз ( $r=0,61$ ,  $p=0,00$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,02$ ). Клинически значимое снижение уровня общего кальция крови возникает обычно на 4-5 сутки послеоперационного периода.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития транзиторной послеоперационной гипокальциемии после хирургического лечения по поводу первичного гиперпаратиреоза по нашим данным составила 6,7%, вторичного, третичного – 66,7%. Большинство хирургов отмечают умеренное снижение уровня кальция в крови в раннем послеоперационном периоде при первичном гиперпаратиреозе в 5-47% случаев [2; 8-10]. После хирургического вмешательства по поводу вторичного и третичного гиперпаратиреоза гипопаратиреоз возникает чаще и зависит от объема операции [3; 4; 11]. После субтотального удаления паращитовидных желез развивается в 31,5%, после тотальной паратиреоидэктомии – в 50% [11]. Отмечено, что снижение уровня кальция возникает уже через 12 часов после оперативного лечения [7]. По нашим данным, в эти сроки у пациентов обеих групп уровень общего кальция в сыворотке крови был в пределах нормы или по нижней границе нормы, при этом клинических признаков гипопаратиреоза не отмечено. На 4-5 сутки послеоперационного периода в 6,7% случаев при первичном, а при вторичном и третичном гиперпаратиреозе – в 66,7% отмечено снижение общего кальция ниже 1,99 ммоль/л с появлением парестезий в пальцах рук и околоушной области. При первичном гиперпаратиреозе послеоперационная гипокальциемия была умеренной и носила транзиторный характер, что соответствовало данным литературы [2; 5; 9; 10]. Мы также не обнаружили взаимосвязи снижения уровня кальция в послеоперационном периоде с возрастом и полом пациентов [6]. По нашим данным, факторами риска развития гипокальциемии после удаления паращитовидных желез служат исходный низкий дооперационный уровень кальция и высокий паратгормона, фосфора. Некоторые исследователи также установили взаимосвязь гипокальциемии с низким дооперационным уровнем кальция [7; 8], другие – со

снижением содержания кальция через 12 часов после хирургического вмешательства на 0,1 мг/дл [8], а третьи – со степенью снижения уровня паратгормона после операции по сравнению с исходным [6]. После операций по поводу вторичного и третичного гиперпаратиреоза снижение общего кальция было умеренным, но требовало длительного приема препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> [3; 5; 11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Умеренное транзиторное снижение уровня общего кальция с развитием клинических симптомов возникает на 4-5 сутки послеоперационного периода в 6,7% после хирургического вмешательства по поводу первичного гиперпаратиреоза и в 66,7% – по поводу вторичного, третичного. При содержании общего кальция выше 1,99 ммоль/л клинических проявлений гипокальциемии не отмечено. Факторами риска развития гипокальциемии служат исходный низкий дооперационный уровень кальция и высокий паратгормона, фосфора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров И. В., Жиров В. В., Колсанов А. В., Галкин Р. А., Сидоров А. Ю., Хохлова Д. О. Использование предоперационного 3D-моделирования в диагностике и хирургическом лечении третичного гиперпаратиреоза. *Новости хирургии*. 2019; 27(3):307-317. doi:10.18484/2305-0047.2019.3.307
2. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А., Денисов С. А., Колеватов А. П., Дильман А. Б., Теплых Н. С. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(4):13-18.
3. Евменова Т. Д., Лямина Л. Г. Отдаленные результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2014;173(6):52-54. doi:10.24884/0042-4625-2014-173-6-52-53
4. Самохвалова Н. А., Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2013;172(2):43-46. doi:10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. *Эндокринология. Национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
6. Liu C., Tang L., Chambers T., Kokot N., Sinha U., Maceri D. A practical mathematic method to predict and manage hypocalcemia after parathyroidectomy and thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(1):70-77. doi:10.1177/0003489419876291.

7. Paduraru D. N., Ion D., Carsote M., Andronic O., Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia – risk factors and management. *Chirurgia*. 2019; 114(5):564-570. doi:10.21614/chirurgia.114.5.564.

8. Lau W. L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:952-961.

9. Сергийко С. В., Рогозин Д. С. Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабораторных показателей и риска камнеобразования. *Эндокринная хирургия*. 2017;11(4):191-200. doi:10.14341/serg8800

10. Коваленко Ю. В., Толстокоров А. С., Кравченя А. Р., Хуболов А. М., Манахов Г. А. Клинико-морфологические особенности диагностики и лечения различных форм первичного гиперпаратиреоза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(3):541-54.

11. Ильичева Е. А., Жаркая А. В., Махутов В. Н., Рожанская Е. В., Булгатов Д. А., Папешина С. А. Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2016;110(4):29-35. doi:10.12737/article\_5a0a90007b9072.55673561.

## REFERENCES

1. Makarov I. V., Zhirov V. V., Kolsanov A. V., Galkin R. A., Sidorov A.Yu., Khokhlova D. O. Using preoperating 3D modeling in diagnostics and surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Novosti Khirurgii*. 2019; 27(3):307-317. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2019.3.307.

2. Zarivchatsky M. F., Blinov S. A., Denisov S. A., Kolevatova A. P., Dilman A. B., Teplukh N. S. Diagnosis and treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Perm Medical Journal*. 2015;32(4):13-18. (In Russ).

3. Evmenova T. D., Lyamina L. G. Long-Term Results of surgical Treatment of Secondary

Hyperparathyroidism in Patients Using a Program Hemodialysis. *Grecov's Bulliten of Surgery*. 2014;173(6):52-54. (In Russ). doi:10.24884/0042-4625-2014-173-6-52-53

4. Samohvalova N. A., Maystrenko N. A., Romashchenko P. N. Programmed Approach to the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Disease. *Grecov's Bulliten of Surgery*. 2013;172 (2):43-46. (In Russ). doi:10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046.

5. Dedov I. I., Melnichenko G. A. *Endocrinology. National Guidelines. Brief Edition*. 2013; (In Russ).

6. Liu C., Tang L., Chambers T., Kokot N., Sinha U., Maceri D. A practical mathematic method to predict and manage hypocalcemia after parathyroidectomy and thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(1):70-77. doi:10.1177/0003489419876291.

7. Paduraru D. N., Ion D., Carsote M., Andronic O., Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia – risk factors and management. *Chirurgia*. 2019;114(5):564-570. (In Roman). doi:10.21614/chirurgia.114.5.564.

8. Lau W. L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:952-961.

9. Sergiyko S.V., Rogozin D.S. Effectiveness of surgical treatment of primary hyperparathyroidism with urolithiasis: correction of symptoms, laboratory parameters and stone-forming risk. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):191-200. (In Russ). doi:10.14341/serg8800

10. Kovalenko Yu.V., Tolstokorov A.S., Kravchenya A.R., Khubolov A.M., Manakhov G.A. Clinical and morphological features of diagnosis and treatment of various forms of primary hyperparathyroidism. *Saratov Journal of Medical Scientific research*. 2017; 13(3):541-543. (In Russ).

11. Ilyicheva E.A., Zharkay A.V., Makhutov V.N., Rozhanskaya E.V., Bulgatov D. A., Papeshina S. A. Experience of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4)(110):29-35. (In Russ). doi: 10.12737/article\_5a0a90007b9072.55673561.

## КОСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ КАК СЛЕДСТВИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Котова И. В., Белошицкий М. Е., Игнатюк В. Г.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 125315, ул. Щепкина 61/2, г. Москва, Россия

**Для корреспонденции:** Котова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: kotovaira777@gmail.com

**For correspondence:** Irina V. Kotova, doctor of medical Sciences, senior researcher of the Department of surgical endocrinology of the Moscow Regional Scientific and Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, e-mail: kotovaira777@gmail.com

### Information about authors:

**Kotova I. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-4806-8632>

**Beloshitsky M. E.**, <https://orcid.org/0000-0001-8150-1461>

**Ignatyuk V. G.**, <https://orcid.org/0000-0003-2024-3678>

### РЕЗЮМЕ

На основании данных литературы и собственных исследований проведен анализ костных изменений в челюстях, обусловленных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Представлены современные принципы диагностики ПГПТ у больных, находящихся на лечении в челюстно-лицевых клиниках с рецидивирующими эпюлидами и кистами челюстей.

Различно выраженные опухолевые поражения челюстей наблюдались у 23 из 751 больных. У 19 из них – нижней челюсти, у 4 – верхней. Опухолевидные образования у 15 были обусловлены паратиреоаденомой, у 7 – гиперплазией ОЩЖ, у 1 – раком ОЩЖ. Единственным клиническим проявлением гиперпаратиреоза у 5 было опухолевидное образование верхней челюсти, у 1 – нижней. У ряда больных с ПГПТ, которым проводились ортопантограмма, рентгенограмма черепа или рентгено-компьютерная томография (РКТ) черепа, обнаружены изменения костной структуры челюстей. У 26 из них определялась зернистая и груботрабекулярная перестройка костной ткани, у 9 – диффузное разрежение костей лица, у 10 – очаговая остеоклазия, у 21 – резорбция замыкающих пластинок зубных альвеол, у 19 – субпериостальная резорбция коркового слоя нижней челюсти.

Установлено, что дифференцировать на патоморфологической основе остеобластокластому и гиперпаратиреоидную остеодистрофию практически невозможно. При выявленном ПГПТ, в первую очередь, проводится операция на околощитовидных железах (ОЩЖ), а потом определяется тактика лечения эпюлидов челюстей.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз; клиника; лечение

## BONE CHANGES IN JAWS AS A RESULT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Kotova I. V., Beloshitsky M. E., Ignatyuk V. G.

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

### SUMMARY

An analysis of bone changes in the jaws caused by primary hyperparathyroidism (PHPT) was performed based on the research and our own studies. Presented are the modern principles for the diagnosis of PHPT in patients undergoing treatment in maxillofacial clinics with recurrent epulids and jaw cysts.

Variably expressed tumor jaw lesions were observed in 23 of 751 patients. 19 of them have the lower jaw, and 4 have the upper jaw tumors. Tumorous masses in 15 patients were caused by parathyroid adenoma, in 7 – by hyperplasia, in 1 – by cancer. The only clinical manifestation of hyperparathyroidism in 5 patients was a tumor-like mass of the upper jaw, in 1 – the lower one. Changes in the bone structure of jaws were found in PHPT patients who underwent orthopantomography, x-ray or computed tomography of the skull. In 26 of them, grainy and coarse-grained bone reconstruction was determined, in 9 – diffuse rarefaction of facial bones, in 10 – focal osteoclasia, in 21 – resorption of the closing plates of the dental alveoli, in 19 – subperiosteal resorption of the cortical layer of lower jaw.

It was found that almost impossible to differentiate osteoblastoclastoma and hyperparathyroid osteodystrophy on a pathomorphological basis. In case of detected PHPT, first of all, the operation is performed on the parathyroid glands, and then the treatment strategy for jaw epulids is determined.

**Key words:** primary hyperparathyroidism; signs; surgical treatment

Патологические изменения околощитовидных желез (ОЩЖ) очень долго не ассоциировались с изменениями в костях, как причинно-следственные отношения. В 1915 г. австрийский хирург F. Schlaugenhauer выдвинул предположение, что гиперплазия ОЩЖ – причина, а не следствие патологических изменений в кости [1;2] и предложил

удалять ОЩЖ при остеодистрофии. В то же время J. Erdheim авторитетно считал, что у больных с остеомалацией гиперплазия ОЩЖ имеет компенсаторный характер. Поэтому предложение F. Schlaugenhauer не нашло у них поддержки. В 1924 г. А.В. Русаков на большом количестве секционного материала убедительно доказал патогенетическую

связь остеодистрофии с аденомой ОЩЖ, анализируя патологоанатомическую и патофизиологическую картину заболевания, то есть первичность поражения ОЩЖ и вторичность костных изменений.

Однако для того, чтобы соотнести первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и изменения в челюстях хирургам-эндокринологам и челюстно-лицевым хирургам потребовалось немало времени. Диагностика кист и эпюлидов челюстей, обусловленных ПГПТ, – одна из наиболее сложных проблем костной патологии. Во время визита к стоматологу не принято предъявлять жалобы на изменения в опорно-двигательной, нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочеполовой системах [3;4], характерные для ПГПТ. Обнаруженные в челюстях образования нередко ошибочно принимаются за остеобластокластому. В связи с этим проводятся многократные хирургические вмешательства, которые оказываются не эффективными [5].

Угол и тело нижней челюсти – наиболее типичная локализацией опухоли гиперпаратиреоидного генеза [6], поражающей половину или всю толщину челюсти. Иногда гиперпаратиреоидная опухоль, напоминая центральную или гигантоклеточную гранулемы челюсти. Частое рецидивирование, а также одновременное поражение опухолью верхней и нижней челюстей или одной из них в нескольких местах, является характерным отличием гиперпаратиреоидной опухоли (или «коричневой опухоли гиперпаратиреоза») от центральной и периферической гигантоклеточной гранулемы [7]. Большое количество многоядерных гигантских клеток, которые обычно образуют группы – характерная картина гиперпаратиреоидной опухоли при гистологическом исследовании. В окружающей костной ткани часто встречаются признаки повышенной остеокластической резорбции и остеокластического костеобразования. Видна богато васкуляризованная фиброзная ткань с полями костеобразования: поля свежих и старых кровоизлияний. Как правило, цитологическое и гистологическое исследования не позволяют проводить дифференциальную диагностику между гиперпаратиреоидной опухолью и гигантоклеточным поражением челюстей, так как имеют схожую, а иногда идентичную картину [8-10].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 1987–2018гг в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ по поводу ПГПТ оперирован 751 больной в возрасте 14–78 лет. Из них аденома ОЩЖ гистологически верифицирована у 542 больных, первичная паратиреоидная гиперплазия – у 181, карцинома – у 28. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения были изучены дважды – в 2004г. у 96 больных, оперированных

в 1987–2003гг, в 2011 г – у 179, оперированных в 2000 – 2010 гг.

Больным проводились определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), общего и ионизированного кальция (Ca<sup>++</sup>), ультразвуковое исследование шеи (УЗИ), с 2003 г. – скintiграфия шеи с <sup>99m</sup>Tc-sestamibi/<sup>99m</sup>Tc-MIBI (отечественный аналог – <sup>99m</sup>Tc-технетрил), однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), рентгенография костей, ортопантограмма (проводилась всем в 2000–2017 гг, с 2018 г – выборочно), остеоденситометрия (всем – с 2001 г).

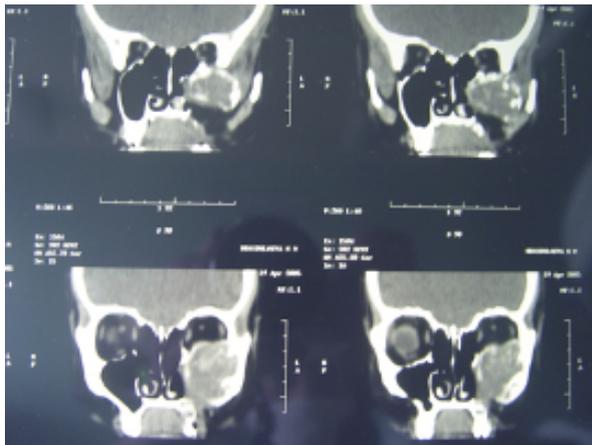
#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Различно выраженные опухолевые поражения челюстей наблюдались у 23 больных. У 19 из них – нижней челюсти, у 4 – верхней. Рентгенологические признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии кистей, стоп, черепа, ребер, позвоночника выявлены у 17. Единственным клиническим проявлением гиперпаратиреоза у 5 было опухолевидное образование верхней челюсти, у 1 – нижней. У 6 был выявлен холелитиаз, у 4 – нефролитиаз, у 3 сочетались холелитиаз и нефролитиаз, у 2 отмечалась язва желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

Опухолевидные образования, диагностированные у 23 больных, у 15 из них они были обусловлены паратиреоаденомой, у 7 – гиперплазией ОЩЖ, у 1 – раком ОЩЖ. Неоднократным хирургическим вмешательствам на нижней челюсти подвергались 16 больных (1 – четыре раза, 3 – трижды, 6 – дважды, 5 – один раз), на верхней челюсти – 1 (дважды).

Больной, у которой опухоль локализовалась на верхней челюсти, после двух операций, при гистологическом исследовании верифицировали периферическую форму остеобластокластомы (рис. 1,2,3). Уровень ПТГ исследовался многократно. Только один раз он повысился до 78 пг/мл. При этом уровень Ca<sup>++</sup> находился на верхней границе нормальных значений. Онкологами ставился вопрос о проведении лучевой терапии, после которой больная могла бы потерять глаз. На консилиуме при участии челюстно-лицевых хирургов, онкологов и хирургов-эндокринологов принято решение о проведении операции на ОЩЖ. Во время операции удалены 2 гиперплазированные ОЩЖ, гистологический диагноз – гиперплазия ОЩЖ. Больная находится под динамическим наблюдением в течение 17 лет, рецидива опухоли верхней челюсти не отмечается.

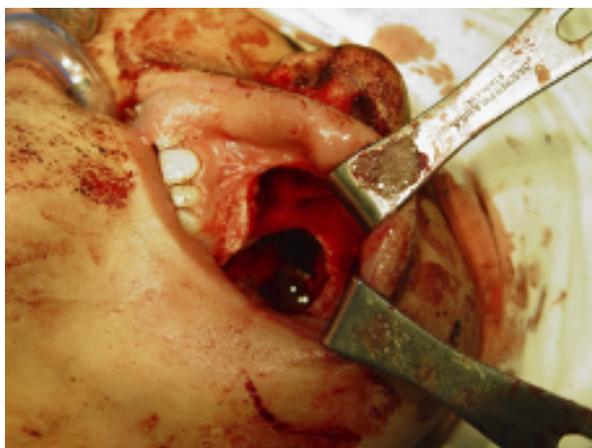
Как правило, при внешнем осмотре для больных с опухолями нижней челюсти характерна асимметрия лица в связи с деформацией в области тела и угла нижней челюсти. Осмотр полости рта выявляет сглаженность преддверия полости рта в области расположения опухоли, отмечаются дефор-



**Рис. 1.** Больная П., 16 лет. КТ черепа. В проекции верхнечелюстного синуса слева отмечается затемнение неомогенной структуры, заполняющее весь объем синуса.



**Рис. 2.** Та же больная. Стереолитографическая модель черепа. В области верхнечелюстного синуса слева определяется новообразование, с деформацией нижнеглазничного края.



**Рис. 3.** Та же больная. Этап удаления опухоли верхнечелюстного синуса. Гистологическое исследование – «коричневая опухоль», обусловленная ПГПТ.

мация и увеличение размеров нижней челюсти (с язычной и вестибулярной сторон) в этой области.

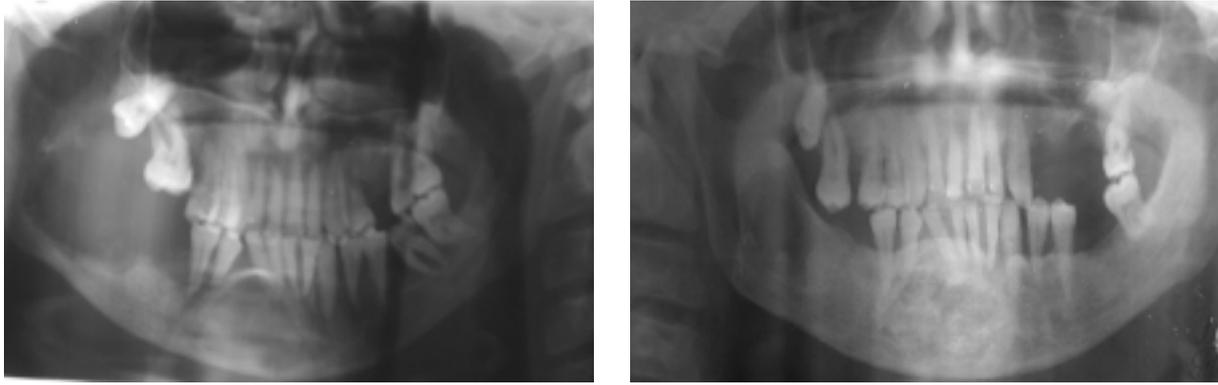
Альвеолярный отросток утолщен, а иногда и полностью деформирован. Покрывающая «коричневую опухоль гиперпаратиреоза» слизистая оболочка чаще в цвете не изменяется, но при большой деформации и утолщении костной ткани возможно наличие травматических язв за счет повреждения слизистой зубами-антагонистами. Образование, как правило, безболезненное, плотной, иногда плотно-эластичной консистенции при пальпации. У больных с опухолью челюсти гиперпаратиреоидного генеза часто отмечаются подвижность зубов различной степени, иногда – частичная или полная адентия. Может наблюдаться генерализованный пародонтит с оголением шеек зубов. Жалобы, клиническая и рентгенологическая картина опухоли, являющейся следствием гиперпаратиреоза, имеют большое сходство с клиникой при истинных

гигантоклеточных опухолях от 1,2 до 7 см в диаметре. Контуры их неровные, не всегда определяется четкое отграничение от окружающей костной ткани, структура неоднородная, крупночешуйчатая, с наличием множественных костных перегородок, реже – картина остеолитиза. Часто эти образования вызывают вздутие кости, корковый слой их истончен, в ряде случаев не определяется.

При сопоставлении рентгенологического исследования других частей скелета и клиничко-лабораторных данных этих больных диагностирован ПГПТ. После операций по поводу ПГПТ у них наблюдалась положительная динамика. Процесс восстановления костной ткани был длительным, но в ряде случаев дефект практически полностью замещается костной тканью. На рис. 4-5 представлена положительная динамика костно-деструктивных изменений нижней челюсти через пять лет после операции по поводу ПГПТ. Большая киста нижней челюсти практически полностью заместилась костной тканью.

У 2 больных (у 1 – эпюлид верхней челюсти, у 1 – нижней челюсти) отмечалось незначительное повышение уровня С++ и ПТГ (до 82–97 пг/мл), при сцинтиграфии ОЩЖ у обоих фиксировались слабые очаги накопления РФП. После операции при гистологическом исследовании у 1 пациентки выявлены участки жировой клетчатки и тимуса, у другого за паратиреоаденому был принят увеличенный лимфатический узел. Больные находятся под динамическим наблюдением.

Важным дифференциально-диагностическим критерием является то, что опухолевидные образования, выявленные на ортопантограммах, сочетались с другими рентгенологическими проявлениями ПГПТ, в то время как эпюлиды одонтогенной природы развиваются на фоне нормальной структуры нижней челюсти.



**Рис. 4-5.** Больная Т., 47 лет. Положительная динамика изменений костей нижней челюсти через 5 лет после операции по поводу ПГПТ.

У ряда больных с ПГПТ, которым проводились ортопантограмма, рентгенограмма черепа или РКТ черепа, обнаружены изменения костной структуры челюстей. У 26 из них определялась зернистая и груботрабекулярная перестройка костной ткани, у 9 – диффузное разряжение костей лица, у 10 – очаговая остеоклазия, у 21 – резорбция замыкающих пластинок зубных альвеол, у 19 – субпериостальная резорбция коркового слоя нижней челюсти.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больные с клиническим или рентгенологическим диагнозом костных опухолей любой локализации, в особенности с эпюлидами челюстей, должны быть обязательно обследованы с целью исключения ПГПТ.

Дифференцировать на патоморфологической основе остеобластокластому и гиперпаратиреоидную остеодистрофию практически невозможно.

Оголение шеек зубов, различной степени подвижность всех зубов, генерализованное снижение высоты альвеолярного отростка без выраженных воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки являются наиболее характерными проявлениями ПГПТ в челюстно-лицевой области.

Всем больным, у которых выявлены эпюлиды и кисты челюстей необходимо проведение определения уровня ионизированного кальция, ПТГ в крови, УЗИ области шеи, сцинтиграфии или ОФЭКТ ОЩЖ с Технитрилом. Всем больным с ПГПТ необходимо проведение ортопантограммы с целью выявления изменений в верхней и нижней челюстях, характерных для ПГПТ.

При выявленном ПГПТ, в первую очередь, проводится операция на ОЩЖ, а потом определяется тактика лечения эпюлидов челюстей. В большинстве наблюдений операция в области верхней и нижней челюстей не показана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н., Лукьянчиков В. С. Первичный гиперпаратериоз. Бишкек: Илим; 1992.
2. Dos Santos B., Koth V. S., Figueiredo M.A., Salum F. G., Cherubini K. Brown tumor of the jaws as a manifestation of tertiary hyperparathyroidism: A literature review and case report. *Spec. Care Dentist.* 2018;38(3):163-171. doi:10.1111/scd.12284
3. Черенько С. М. Современное состояние проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза. *Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии.* СПб, 15-18 июля 2003;(2):121-128.
4. Clark O. H. Diagnosis of primary hyperparathyroidism. In *Textbook of endocrine surgery* / Ed. O.H.Clark, Q-Y. Duh. – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997:297– 331.
5. Popovik-Monevska D, Bozovik-Dvojakovska S, Popovski V. Brown Tumour in the Mandible and Skull Osteosclerosis Associated with Primary Hyperparathyroidism – A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;1:406-409. doi:10.3889/oamjms.2018.086
6. Zia S., Rauf M., Shah S. Primary Hyperparathyroidism Presenting as Aneurysmal Bone Cyst of Tibia and Giant Cell Lesion of Mandible. *J. Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(12):1232-1233. doi:10.29271/jcsp.2019.12.1232
7. Wilt D. C., Kim B., Zaid W. The Use of Virtual Surgical-Guided Osteoplasty for Maxillofacial Brown Tumors. *J. Craniofac Surg.* 2019;30(6):551-553. doi:10.1097/SCS.0000000000005507
8. Pachêco-Pereira C., Almeida F. T., Chavda S. Dental imaging of trabecular bone structure for

systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(4):1009-1026. doi:10.1111/odi.12950

9. Akbunar A. T., Orhan B., Alper E. Bone-scanlike pattern in patients with osteomalacia and primary hyperparathyroidism. *Nucl. Med. Commun.* 2000;21(2):181-185. doi: 10.1097/00006231-200002000-00010

10. Talukder S., Behera A., Bhadada S. K., Mitra S. Giant Mediastinal Parathyroid Adenoma Presenting as Bilateral Brown Tumour of Mandible: A Rare Presentation of Primary Hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct 23;2017:bcr2017220722 doi:10.1136/bcr-2017-220722

#### REFERENCES

1. Kalinin A. P., Nurmanbetov D. N., Lukyanchikov V. S. Primary hyperparathyroidism. Bishkek: Ilim, 1992. (In Russ.).

2. Dos Santos B., Koth V. S., Figueiredo M. A., Salum F. G., Cherubini K. Brown tumor of the jaws as a manifestation of tertiary hyperparathyroidism: A literature review and case report. *Spec. Care Dentist.* 2018;38(3):163-171. doi:10.1111/scd.12284

3. Cherenko S. M. Current state of the problem of diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. Modern aspects of surgical endocrinology: XI (XIII) Russian Symposium with international participation on surgical endocrinology. SPb, July 15-18, 2003;(2):121-128. (In Russ.).

4. Clark O. H. Diagnosis of primary hyperparathyroidism. In *Textbook of endocrine*

*surgery* / Ed. O.H.Clark, Q-Y. Duh. – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997:297– 331.

5. Popovik-Monevska D, Bozovik-Dvojakovska S, Popovski V. Brown Tumour in the Mandible and Skull Osteosclerosis Associated with Primary Hyperparathyroidism – A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;1:406-409. doi: 10.3889/oamjms.2018.086

6. Zia S., Rauf M., Shah S. Primary Hyperparathyroidism Presenting as Aneurysmal Bone Cyst of Tibia and Giant Cell Lesion of Mandible. *J. Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(12):1232-1233. doi:10.29271/jcpsp.2019.12.1232

7. Wilt D. C., Kim B., Zaid W. The Use of Virtual Surgical-Guided Osteoplasty for Maxillofacial Brown Tumors. *J. Craniofac Surg.* 2019;30(6):551-553. doi:10.1097/SCS.0000000000005507

8. Pachêco-Pereira C., Almeida F. T., Chavda S. Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(4):1009-1026. doi:10.1111/odi.12950

9. Akbunar A. T., Orhan B., Alper E. Bone-scanlike pattern in patients with osteomalacia and primary hyperparathyroidism. *Nucl. Med. Commun.* 2000;21(2):181-185. doi:10.1097/00006231-200002000-00010

10. Talukder S., Behera A., Bhadada S. K., Mitra S. Giant Mediastinal Parathyroid Adenoma Presenting as Bilateral Brown Tumour of Mandible: A Rare Presentation of Primary Hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct 23;2017:bcr2017220722 doi:10.1136/bcr-2017-220722

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кравцова Т. Ю.<sup>1</sup>, Заривчацкий М. Ф.<sup>1</sup>, Лукин П. С.<sup>1,2</sup>, Блинов С. А.<sup>1</sup>, Бачева М. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», 614990, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника № 2», 614047, ул. бр. Игнатовых, 3, Пермь, Россия

**Для корреспонденции:** Кравцова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», e-mail: [kravtsova\\_t@mail.ru](mailto:kravtsova_t@mail.ru)

**For correspondence:** Tatiana Yu. Kravtsova, MD, professor of the department of out-patient therapy Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; e-mail: [kravtsova\\_t@mail.ru](mailto:kravtsova_t@mail.ru)

### Information about authors:

**Kravtsova T. Yu.**, <http://orcid/0000-0003-3880-8489>

**Zarivchatskiy M. F.**, <http://orcid/0000-0003-3150-9742>

**Lukin P. S.**, <http://orcid/0000-0003-2244-406X>

**Blinov S. F.**, <http://orcid/0000-0001-8242-4904>

**Bacheva M. V.**, <http://orcid/0000-0002-7379-1101>

### РЕЗЮМЕ

Цель работы - обозначить модифицируемые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и при формировании синдрома диабетической стопы. Материал и методы. Проведено сравнительное медико-социальное исследование - анкетирование пациентов поликлиник города Перми, страдающих и не страдающих сахарным диабетом. В исследовании приняли участие 230 человек, которых распределили по признаку наличия/отсутствия сахарного диабета. В первую группу вошли 178 пациентов с различными хроническими заболеваниями, средний возраст составил 45,8 (30,0; 59,0). Во вторую группу включили 27 больных сахарным диабетом, средний возраст составил 61,7 года (50,0; 62,0). В третью группу вошли 25 больных с синдромом диабетической стопы, средний возраст которых составил 64,72 года (61,0; 69,0). Во всех группах преобладали женщины. Использовали оригинальную и общепринятые анкеты, которые позволяют изучить наличие у респондентов распространенные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний. Результаты. Анализ изученных материалов показал четкую качественную и количественную закономерность накопления факторов риска в возрастной экспоненте. Большинство факторов риска имеют тенденцию к росту до 54-65 лет. В старших возрастных группах респондентов преобладали ( $p < 0,05$ ) такие факторы риска как курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и избыточная масса тела, депрессия и артериальная гипертензия. У больных сахарным диабетом преобладали ( $p < 0,05$ ) низкая физическая активность, нерациональное питание, ожирение. У больных синдромом диабетической стопы были выявлены те же факторы риска, что и у пациентов без этой патологии. При этом у респондентов с синдромом диабетической стопы физическая активность оказалась минимальной, а значения индекса массы тела значительно выше ( $p < 0,05$ ); кроме того, пациенты с синдромом диабетической стопы чаще ( $p < 0,05$ ) подвержены депрессии и ощущают свое здоровье как «очень плохое».

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; факторы риска; хронические неинфекционные заболевания; профилактическое консультирование; диспансеризация; диспансерное наблюдение

## THE PREVALENCE OF MODIFIABLE RISK FACTORS IN THE POPULATION AND IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITES, INCLUDING DIABETIC FOOT SYNDROME

Kravtsova T. Yu., Zarivchatskiy M. F., Lukin P. S., Blinov S. A., Bacheva M. V.

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

City clinical polyclinic N 2 614047, street br.Ignatovich, 3, Perm, Russia

### SUMMARY

Goal of work - identify modifiable risk factors for chronic non-infectious diseases in patients with type 2 diabetes mellitus and in the formation of diabetic foot syndrome. Material and methods. A comparative medical and social study was conducted - a survey of patients in clinics of the city of Perm, suffering and not suffering from diabetes. The study involved 230 people who were assigned according to the presence/absence of diabetes mellitus. The first group included 178 patients with an average age of 45.8 (30.0; 59.0). The second group included 27 patients with diabetes mellitus, with an average age of 61.7 years (50.0; 62.0). The third group included 25 patients with diabetic foot syndrome, whose average age was 64.72 years (61.0; 69.0). Women predominated in all groups. Original and generally accepted questionnaires were used to study the presence of common risk factors for chronic diseases among respondents. Results. The analysis of the studied materials showed a clear

qualitative and quantitative pattern of accumulation of risk factors in the age exponent. Most risk factors tend to grow up to 54-65 years. Risk factors such as smoking, alcohol abuse, poor nutrition and overweight, depression and hypertension predominate ( $p < 0,05$ ) in older age groups of respondents. In patients with diabetes mellitus, low physical activity, poor nutrition, and obesity predominate ( $p < 0,05$ ). In patients with diabetic foot syndrome, the same risk factors were identified as in patients without this pathology. At the same time, in respondents with diabetic foot syndrome, physical activity was minimal, and body mass index values were much higher ( $p < 0,05$ ); in addition, patients with diabetic foot syndrome are more likely ( $p < 0,05$ ) to be depressed and perceive their health as «very poor.»

**Key words:** diabetic foot syndrome; risk factors; chronic non-infectious diseases; preventive counseling; medical examination; clinical observation

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), в частности, сахарный диабет (СД), на протяжении полувека остаются основной причиной смертности населения, составляя 68,5%. У каждого участкового терапевта при средней численности прикрепленного к участку населения около 2000 человек под наблюдением находятся около 50–60 больных с СД. Во многом это определяет необходимость выявления факторов риска (ФР) развития, прогрессирования и смертности от ХНИЗ. К основным ФР относят низкую физическую активность, нерациональное питание и избыточную массу тела, длительное психоэмоциональное перенапряжение, курение, повышение артериального давления, гиперлипидемию, гипергликемию, злоупотребление алкоголем и некоторые другие [1; 2; 3]. Многие ФР, появившиеся в молодости, в дальнейшем способствуют развитию и прогрессированию ХНИЗ, в том числе СД, поэтому своевременное выявление и коррекция отдельных ФР и их сочетаний при проведении диспансерного наблюдения положительно сказывается на показатели здоровья населения [4; 5; 6].

Другой недостаточно разработанной проблемой в клинической практике становится увеличение числа пациентов с коморбидной патологией. В условиях коморбидности многие заболевания приобретают атипичное течение, повышается риск осложнений, при этом усугубляется проблема полипрагмазии, снижается приверженность пациентов к лечению. Одним из ярких примеров коморбидной патологии является СД 2-го типа. Наиболее часто СД сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), которые становятся непосредственной причиной гибели этих пациентов [7]. Такие системные сосудистые осложнения, как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей являются основной причиной их инвалидизации и смертности, снижения средней продолжительности жизни — важных показателей, отражающих не только эффективность лечебно-профилактической помощи больным, но и важные медико-социальные аспекты.

По прогнозам Международной Федерации Диабета, при сохранении нынешних темпов прироста заболеваемости число пациентов с СД к 2025, 2030 и 2045 годам будет составлять 438, 578 и 700 млн соответственно. Это связано с увеличением возраста населения, ростом процесса урбанизации, увеличением распространенности среди населения гиподинамии, неправильного питания и других факторов риска. У всех пациентов со стажем диабета более 10 лет выявляются диабетическая полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей; более чем у половины пациентов имеются ангиопатия сетчатки, нефропатия, у 75% отмечаются клинические проявления атеросклероза. Все пациенты с СД имеют коморбидность [7]. Одной из причин, приводящей к инвалидизации пациентов с СД, стал синдром диабетической стопы (СДС), который выявляется у 25% больных и является показанием к выполнению 40–60% ампутаций нижних конечностей. Актуальность представленной проблемы определила цель и основные задачи настоящего исследования.

Цель работы – обозначить модифицируемые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и при формировании синдрома диабетической стопы (СДС).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное медико-социальное исследование - анкетирование пациентов поликлиник города Перми, страдающих и не страдающих СД 2-го типа. В исследовании приняли участие 230 человек, которых распределили по признаку наличия/отсутствия СД.

В первую, контрольную, группу вошли 178 пациентов (19,66% мужчин и 80,34% женщин), с различными ХНИЗ. Средний возраст участников исследования составил 45,8 (30,0; 59,0), из них 33,15% были в возрасте до 35 лет, 15,17% - 35-44 лет, 16,29% - 45-54 лет, 20,22% - 55-64 года, и 15,17% - старше 65 лет, т.е. лица старше 45 лет преобладали, составив 51,68% (92 человека).

Во вторую группу включили 27 больных СД; средний возраст – 61,7 года (50,0; 62,0); преобладали женщины (78,8%). В третью группу вошли 25 больных с СДС, средний возраст которых составил

64,72 года (61,0; 69,0); в этой группе также преобладали женщины 67,7%. Таким образом, группы больных СД не отличались ни по возрасту, ни по полу ( $p > 0,05$ ).

Критерии включения в исследование: пациенты от 18 до 75 лет, обратившиеся в поликлиники г. Перми по различным причинам; пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, в том числе с синдромом диабетической стопы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: несогласие больного на участие в исследовании.

Исследование заключалось в проведении анкетирования пациентов, обратившихся в поликлиники г. Перми по самым различным проблемам, а также больных СД без СДС и больных СД с СДС. В ходе анкетирования (в письменном виде) была получена общая информация о поле, возрасте, образовании респондентов; изучены вредные привычки анкетированных: табакокурение, употребление алкоголя, особенности компонентов ежедневного питания. Респондентов попросили, кроме того, оценить состояние своего здоровья по шкале от 1 (очень плохое) до 5 (отличное).

Уровень физической активности оценивали по времени, которое участник проводил в пешем состоянии, и международному опроснику для определения физической активности IPAQ. Также участники исследования были опрошены на наличие других ФР развития ХНИЗ: артериальной гипертензии (АГ), повышенной глюкозы крови, избыточной массы тела (ИзбМТ), недостаточного потребления овощей и фруктов и др. Человек считался курящим, если он выкуривал ежедневно одну сигарету и более. ИзбМТ и ожирение определялись традиционно по индексу массы тела (ИМТ). Употребление алкоголя респондентами оценивалось их ответами на вопросы: «Как часто Вы употребляете спиртные напитки?», «Какие спиртные напитки Вы употребляете чаще всего?», «Сколько граммов спиртных напитков Вы употребляете, в среднем, за один прием?» и по тесту CAGE. Для объективизации эмоционально-личностных характеристик респондентов использовали шкалу депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies of USA-Depression) [8].

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ Statistica 10 и Biostat. Выбор метода статистического анализа определялся ненормальным распределением, в связи с чем данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Me (25%; 75%). Бинарные данные (типа «имеется/отсутствует») представлены в виде частот встречаемости, выраженных в процентах. Оценка достоверности в результатах проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) и непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Сравнение

несвязанных групп по качественным признакам проведено с использованием z-критерия. Критическим уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателей контрольной группы была выявлена низкая физическая активность (НФА) у 12,36% респондентов: у 8,57% мужчин и 13,29% женщин, причем самый низкий уровень был определен в группе 35-44 лет (40,74%); у людей старше 65 лет физическая активность нарастала ( $z = 2,18$ ,  $p = 0,03$ ).

Всего в данной выборке курили 12,36% респондентов, 1,69% курили в прошлом. Распространенность курения среди мужчин составила 37,14%, среди женщин – 6,30%; чаще эта вредная привычка выявлена у опрошенных старше 65 лет ( $z = 2,45$ ,  $p = 0,01$ ).

Злоупотребление алкоголем определено у 11,8% респондентов. Чаще этот ФР встречался среди лиц 18-34 лет (18,64%) и 45-54 лет (13,79%).

Несоблюдение основных принципов здорового питания выявлено у 76,4% опрошенных. С возрастом употребление компонентов нерационального питания увеличивалось примерно на 10% в каждой возрастной группе, достигая статистически значимой величины среди респондентов 55-65 лет (88,89%;  $z = 2,39$ ,  $p = 0,02$ ). Избыточную массу тела отметили у себя 47,75% опрошенных, у каждого второго выявлено ожирение. Распространенность ИзбМТ в группе 18-35 лет составляла 23,73%, в последующих возрастных группах она увеличивалась и у респондентов 55-65 лет составила 83,33% ( $z = 5,44$ ,  $p = 0,00$ ). При оценке теста CES-D выявлено, что 39,33% респондентов имели депрессию, с преобладанием в возрасте 55-65 лет ( $z = 2,59$ ,  $p = 0,01$ ).

В нашей выборке половина участников имели АГ, при этом женщины отмечали наличие у себя АГ в два раза чаще ( $z = 4,51$ ,  $p = 0,00$ ). Доля респондентов с АГ в группе 55-65 лет составила 86,11%, что в три раза превышает ее распространенность среди более молодых участников ( $z = 6,39$ ,  $p = 0,00$ ).

Большинство респондентов (82,7%) отметили уровень своего здоровья как «удовлетворительное» и «хорошее», при этом 44,56% пациентов старших возрастных групп также оценили свое здоровье как «удовлетворительное» и «хорошее».

Таким образом, наблюдается четкая качественная и количественная закономерность накопления ФР в возрастной экспоненте. Практически все ФР чаще отметили женщины и лишь некоторые (частое употребление алкоголя, курение и стресс) – мужчины. Большинство ФР имеют тенденцию к росту до 54-65 лет. В старших возрастных группах респондентов преобладали ( $p = 0,03-0,00$ ) такие факторы риска как курение, злоупотребление ал-

коголем, нерациональное питание и избыточная масса тела, депрессия и артериальная гипертензия.

В группе пациентов с сахарным диабетом без СДС преобладали пациенты старших возрастных групп, средний возраст составил 61,7 года (50,0; 62,0), также, как и в контрольной группе, преобладали женщины.

По сравнению с контрольной группой у пациентов с СД выявлена низкая физическая активность ( $p < 0,05$ ). Большинство респондентов (88,89%) на момент анкетирования оказались некурящими, что оказалось достоверно ( $p = 0,03$ ) ниже, чем в контрольной группе. Как и «контрольные» пациенты старшего возраста, больные СД не злоупотребляли алкоголем ( $p > 0,05$ ). Как и старшие респонденты контрольной группы, пациенты с СД употребляли недостаточное количество овощей и фруктов. Подавляющее большинство анкетированных (88,89%) с СД имели ожирение, при этом достоверной разницы с респондентами контрольной группы старше 54 лет мы не выявили ( $p > 0,05$ ). Признаки депрессии выявили у 77,78% пациентов с СД, что значительно выше, чем в контрольной группе ( $z = 2,59$ ,  $p = 0,01$ ).

Все респонденты знали о наличии у себя сопутствующих хронических заболеваний: АГ, ишемической болезни сердца, и только 2 из 27 (7,4%) отметили у себя заболевание почек.

В сравнении с «контрольными респондентами старших возрастных групп» больные с СД чаще ( $p = 0,01$ ) оценивали свое здоровье как «плохое» или «очень плохое».

Таким образом, у опрошенных нами пациентов с СД преобладали такие ФР как низкая физическая активность, нерациональное питание, ожирение. Обращает на себя внимание, что пациенты с СД «со стажем» плохо знают о наличии у себя «грозных» заболеваний, в частности хронической болезни почек.

В третью группу вошли 25 больных с СДС, средний возраст которых составил 64,7 года (61,0; 69,0); в этой группе также преобладали женщины 67,7%. В этой группе выявлена самая низкая физическая активность ( $p < 0,05$ ). Подавляющее большинство респондентов (96,0%) отметили, что не являются курильщиками и не употребляют алкогольные напитки, что существенно отличало эту категорию пациентов от контроля ( $p = 0,02-0,03$ ). Количество овощей и фруктов в рационе, как и у остальных респондентов этой возрастной группы, было недостаточно ( $p > 0,05$ ). Так же, как и во второй группе, подавляющее большинство анкетированных (92,0%) имели ожирение, при этом значения ИМТ были достоверно выше, чем у респондентов без СДС ( $p > 0,05$ ). Признаки депрессии выявили у 88,0% пациентов с СДС, что несколько больше, чем у больных без СДС ( $p > 0,05$ ) и значительно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). Так же, как и

пациенты без СДС, эта категория респондентов не знала о наличии у себя полного спектра заболеваний.

Каждый второй респондент третьей группы оценил свое здоровье как «очень плохое», что существенно ( $p = 0,04-0,01$ ) отличает эту категорию больных от первой и второй групп.

Таким образом, у больных СДС были выявлены те же ФР, что и у пациентов без СДС, но при СДС физическая активность оказалась минимальной, а значения ИМТ самыми высокими. Кроме того, респонденты с СДС чаще подвержены депрессии и ощущают свое здоровье как «очень плохое».

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеет место четкая тенденция накопления ФР с возрастом и увеличения их количества у одного человека. Формируясь в молодости, ФР способствуют развитию ХНИЗ, в связи с чем активное проведение профилактических мероприятий, несомненно, благоприятно скажется на улучшении качества и увеличении продолжительности жизни и отдалении возникновения ХНИЗ у людей всех возрастов. При низкой физической активности, выявляемой в популяции в целом и у пациентов с СД в частности, снижаются энергозатраты организма, тем самым дополнительно повышается вероятность развития избыточной массы тела и ожирения, которые также являются ФР самого СД и коморбидной ему сердечно-сосудистой патологии [3; 9]. Нами отмечено, что большинство ФР имеют тенденцию к росту до 54-65 лет, а после 65 лет имеется снижение их распространенности среди населения, что согласуется с данными литературы [10]. Это объясняется тем, что в старшем возрасте люди начинают более осознанно относиться к своему здоровью и более четко выполнять рекомендации лечащих докторов.

С другой стороны, краеугольным камнем в лечении пациентов с ХНИЗ являются немедикаментозные методы, к которым относят прежде всего рациональное питание с ограничением высокоуглеводных и животных жиров, снижение веса, повышение физической активности и регулярные физические нагрузки, отказ от вредных привычек и др.

В то же время, пациенты старших возрастных групп, как и проанкетированные нами больные СД, в частности с СДС, по-прежнему питаются нерационально, что также согласуется с общероссийскими данными. В большей степени, безусловно, это связано со снижением реальных доходов населения. Поэтому реализация Государственной программы развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия на 2013-2020 гг. является весьма актуальной, а также обосновывает необходимость

разработки и реализации профилактических программ [11].

В то же время нельзя не отметить, что с возрастом по данным анкетирования снижается уровень употребления алкоголя и курения. Возможно, это связано с накоплением заболеваний, которые являются бременем для дальнейшей жизни. Результаты большинства популяционных работ показывают, что курение, распространенное среди людей 25-34 лет (41,9% мужчин и 18,3% женщин), достоверно ниже среди лиц перипенсионного возраста, что согласуется с результатами исследования, проведенного нами. Однако, не исключено, что данная положительная динамика может быть связана с методом выявления данных ФР, а именно анкетированием, поэтому нужны дополнительные уточняющие исследования, которые смогут показывать истинную распространенность данного ФР среди населения [6].

Многие респонденты, имея различные ФР, как показало и наше анкетирование, чувствуют себя хорошо, поэтому могут довольно скептически относиться к профилактическим мероприятиям по развитию ХНИЗ, в том числе СД, поэтому при проведении профилактического консультирования необходимо, кроме простого информирования населения о ФР, заострять внимание на оценке понимания сообщаемой информации и готовности ее применять в повседневной жизни [10; 12].

#### ВЫВОДЫ

1. Анализ изученных материалов показал четкую качественную и количественную закономерность накопления факторов риска в возрастной экспоненте. Большинство ФР имеют тенденцию к росту до 54-65 лет. В старших возрастных группах респондентов преобладают такие факторы риска как курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и избыточная масса тела, депрессия и артериальная гипертензия.
2. У больных СД преобладают низкая физическая активность, нерациональное питание, ожирение.
3. У больных СДС были выявлены те же ФР, что и у пациентов без этой патологии, но при СДС физическая активность оказалась минимальной, а значения индекса массы тела самыми высокими; респонденты с СДС чаще подвержены депрессии и ощущают свое здоровее как «очень плохое».
4. Комплексный анализ развития ФР, совместно с активным проведением профилактических мероприятий позволит отдалить возникновение ХНИЗ у пациентов всех возрастов и благоприятно скажется на

улучшении качества и увеличении продолжительности жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012—2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Российский опыт по снижению бремени неинфекционных заболеваний и предложения для международного сотрудничества. Профилактическая медицина. 2016;19(4):4 - 6. doi:10.17116/profmed20161944-6.
3. Еганян Р. А., Калинина А. М., Карамнова Н. С., Измайлова О. В., Кушунина Д. В. Сравнительный анализ частоты алиментарно-зависимых факторов риска неинфекционных заболеваний, выявленных при диспансеризации определенных групп взрослого населения России в 2013 и 2016 гг. Профилактическая медицина. 2018;21(4):38 - 43. doi:10.17116/profmed201821438.
4. Калинина А. М., Гомова Т. А., Кушунина Д. В., Соин И. А., Дроздова Л. Ю., Егоров В. А. Профилактическая активность врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинических учреждений как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения (региональный опыт). Профилактическая медицина. 2016;4:15 - 22. doi:10.17116/profmed201619415-22.
5. Болотова Е. В., Концевая А. В., Ковригина И. В. Гендерно-возрастные особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по результатам первого этапа диспансеризации в территориальной поликлинике Краснодара. Профилактическая медицина. 2016;19(5):16-21. doi:10.17116/profmed201619516-21.
6. Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В., Деев А. Д., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Шальнова С. А. Основные индикаторы здоровья населения России в перипенсионном возрасте, включенные в Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Профилактическая медицина. 2017;20(5):14 - 23. doi:10.17116/profmed201720514-23.
7. Руина О. В., Хазов М. В., Борисов В. И., Кобышкина Т. М., Жукова О. В., Зайцева Е. И., Дудукина Ю. А., Козлова Е. А. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпи-

тальном этапе. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28515>. Ссылка активна на 25. 06. 2020.

8. Radolf L. S. The CES-D Scale: A self-report Depression scale for research in the general population. *Applied Psychological measurement*. 1977;1:385. doi: 10.1177/0146621677001003061977.

9. Забина Е. Ю., Зиновьева В. А., Попович М. В., Глазунов И. С., Старовойтов М. Л., Усова Е. В., Данилова Е. С., Маньшина А. В., Соловьев Д. А., Харитонов А. Н., Новикова Л. Ф., Семенова Е. В. Оценка уровня физической активности населения крупного индустриального центра России. *Профилактическая медицина*. 2016;6:26 - 32. doi:10.17116/profmed21619526-32.

10. Стародубов В. И., Сон И. М., Сененко А. Ш., Савченко Е. Д., Дзюба Н. А., Захарченко О. О., Терентьева Д. С. Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации 2012-2018 гг. Информационно-аналитический обзор. М: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, - 2019 г. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39409780>. Ссылка активна на 25. 06. 2020.

11. Балашов С. В., Киселев А. Р., Посненкова О. М., Журкин И. Г., Гриднев В. И. Особенности оценки статуса здоровья в системе первичной профилактики среди сотрудников уголовно-исполнительной системы Саратовской области. *Здравоохранение в Российской Федерации*. 2014;4:17 - 24.

12. Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Константинов В. В., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Евстифеева С. Е. Отношение к факторам риска и ассоциации с социально-экономическими и демографическими показателями. *Профилактическая медицина*. 2016;19(6):12 - 20. doi:10.17116/profmed201619512-20.

#### REFERENCES

1. Muromtseva G., Kontsevaya A., Konstantinov V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013. The results of ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

2. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Russian experience in reducing the burden of noncommunicable diseases and proposals for international cooperation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 19 (4): 4-6. (In Russ.). doi:10.17116/profmed20161944-6.

3. Eganyan R. A., Kalinina A. M., Karamnova N. S., Izmailova O. V., Kushunina D. V. A comparative analysis of the frequency of nutritional-dependent risk factors for noncommunicable diseases identified during medical examination of certain groups of the adult population of Russia in 2013 and 2016.

*Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21 (4): 38-43. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201821438.

4. Kalinina A.M., Gomova T.A., Kushunina D.V., Soin I.A., Drozdova L.Yu., Egorov V.A. Preventive activity of general practitioners of outpatient clinics as an important factor in the effectiveness of clinical examination and clinical observation (regional experience). *Profilakticheskaya meditsina*. 2016;4:15-22.(In Russ.). doi:10.17116/profmed201619415-22.

5. Bolotova E.V., Kontsevaya A.V., Kovrigina I.V. Gender-age characteristics of risk factors for cardiovascular diseases according to the results of the first stage of the clinical examination in the territorial clinic of Krasnodar. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 19 (5): 16-21. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201619516-21.

6. Balanova Yu., Imaeva A., Kontsevaya A., Deev A., Muromtseva G. Kapustina A., Evstifeeva S., Shalnova S. The main indicators of the health of the Russian population at the retirement age included in the Global Plan of Action for the Prevention and Control of Non-infectious Diseases. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(5):14-23. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201720514-23.

7. Ruin O., Khazov M., Borisov V., Konyshkina T., Zhukova O., Zaitseva E., Dudukina Yu., Kozlova E. The relationship of the structure of prescribed drugs with comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus at the hospital stage. *Modern problems of science and education*. 2019 1. Available at: <http://science-education.ru/en/article/view?id=28515>. Link active on 25.06.2020. (In Russ.).

8. Radolf L.S. The CES-D Scale: A self-report Depression scale for research in the general population. *Applied Psychological measurement*. 1977;1:385. (In Engl.) doi: 10.1177/0146621677001003061977; 1; 385.

9. Zabina E., Zinovieva V., Popovich M., Glazunov I., Starovoitov M., Usova E., Danilova E., Manshina A., Soloviev D., Kharitonov A., Novikova L., Semenova E. Assessment of the level of physical activity of the population of a large industrial center of Russia. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 6: 26-32. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201619526-32.

10. Starodubov V., Son I., Senenko A., Savchenko E., Dzyuba N., Zakharchenko O., Terentyev D. Results of the clinical examination of certain groups of adult population of the Russian Federation 2012-2018 Information and analytical review. M: RIO TSNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation, - 2019 - 114. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39409780>. Link active on 25.06.2020. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201619526-32.

11. Balashov S., Kiselev A., Posnenkova O., Zhurkin I., Gridnev V. Features of assessing the status of health in the primary prevention system among employees of the penal system of the Saratov region.

---

2020, том 23, № 2

Zdravookhraneniye v Rossiyskoy Federatsii. 2014; 4: 17-24. (In Russ.).

12. Muromtseva G., Shalnova S., Deev A., Konstantinov V., Kapustina A., Balanova Yu., Imaeva

A., Evstifeeva S. Attitude to risk factors and associations with socio-economic and demographic indicators. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 6: 12-20. (In Russ.). doi:10.17116/profmed201619512-20.

## ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ BRAF НА КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лукьянов С. А.<sup>1</sup>, Сергийко С. В.<sup>1</sup>, Титов С. Е.<sup>2,3</sup>, Щербаков Г. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 454092, ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия

<sup>2</sup>ИМКБ СО РАН «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» 630090, просп. акад. Лаврентьева 8/2, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>АО «Вектор-Бест» 630117, Научно-производственная зона, корпус 36, Новосибирск-117, Россия

**Для корреспонденции:** Лукьянов Сергей Анатольевич, кафедра общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, e-mail: 111ll@mail.ru

**For correspondence:** Lukyanov Sergey, Department of General and pediatric surgery, South Ural state medical University, e-mail: 111ll@mail.ru

### Information about authors:

Lukyanov S. A., <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>

Sergiyko S. V., <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

Titov S. E., <http://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Shcherbakov G. O., <http://orcid.org/0000-0002-0267-4979>

### РЕЗЮМЕ

Стратификации риска рецидива и смертности при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) в настоящее время основаны на клинических критериях. С целью обеспечения более точной оценки риска рецидива, постоянно ведется поиск новых критериев, таких как молекулярно-генетические маркеры. Наиболее изученным из этих маркеров является мутация BRAF. Целью работы было изучение зависимости клинико-патологических проявлений папиллярного рака щитовидной железы от наличия мутации BRAF. В ретроспективное исследование были включены 212 больных ПРЩЖ. Изучены зависимость мутации BRAF от пола, возраста пациента, мультифокальности, наличия регионарных и отдаленных метастазов, экстращитовидной инвазии, клинической стадии и риска рецидива. Одиночная опухоль встречалась в 196 (92,4%) случаях, многофокусная в 16 (7,6%). Макроскопическая экстращитовидная инвазия отмечалась у 80 (37,7%) пациентов. Метастазы в регионарных лимфоузлах встречались у 83 (39,2%) больных, в 12 (5,7%) случаях выявлено наличие отдаленных метастазов. Было установлено, что мутация BRAF присутствовала у 128 (60,4%) пациентов. Статистически значимой связи наличия мутации с клинико-патологическими проявлениями ПРЩЖ, кроме возраста, выявлено не было. Встречаемость мутации BRAF у больных ПРЩЖ в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте оказалась в 3,8-35 раз выше, чем у детей и юношей. Было установлено, что частота обнаружения мутации BRAF увеличивается с возрастом пациента и имеет линейную зависимость. Был сделан вывод, что мутация BRAF не может использоваться в качестве изолированного маркера агрессивного течения и критерия, указывающего на повышенный риск развития рецидива ПРЩЖ.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы; мутация BRAF; стратификация риска рецидива

## INFLUENCE OF BRAF MUTATION ON CLINICAL AND PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PAPILLARY THYROID CANCER

Lukyanov S. A.<sup>1</sup>, Sergiyko S. V.<sup>1</sup>, Titov S. E.<sup>2,3</sup>, Shcherbakov G. O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of molecular and cell biology of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>JSC «Vector-best», Novosibirsk, Russia

### SUMMARY

Stratifications of the risk of recurrence and mortality in papillary thyroid cancer (PTC) are currently based on clinical criteria. In order to provide a more accurate assessment of the risk of relapse, new criteria, such as molecular genetic markers, are constantly being sought. The most studied of these markers is the BRAF mutation. The aim of the work was to study the dependence of clinical and pathological manifestations of papillary thyroid cancer on the presence of a BRAF mutation. The retrospective study included 212 patients with PTC. The dependence of the BRAF mutation on the patient's gender, age, multifocality, presence of regional and remote metastases, extrathyroid invasion, clinical stage, and risk of relapse was studied. A single tumor was found in 196 (92.4%) cases, and a multifocal one in 16 (7.6%). Macroscopic extrathyroid invasion was observed in 80 (37.7%) patients. Metastases in regional lymph nodes were found in 83 (39.2%) patients, in 12 (5.7%) cases, the presence of distant metastases was detected. It was found that the BRAF mutation was present in 128 (60.4%) patients. There was no statistically significant association between the presence of the mutation and clinical and pathological manifestations of PTC, except for age. The incidence of the BRAF mutation in patients with PTC in young, middle, elderly and senile age was 3.8-35 times higher than in children and young men. It was found

that the frequency of detection of the BRAF mutation increases with the age of the patient and has a linear relationship. It was concluded that the BRAF mutation can't be used as an isolated marker of aggressive flow and a criterion indicating an increased risk of relapse of PTC.

**Key words: papillary thyroid cancer; BRAF mutation; relapse risk stratification**

Рак щитовидной железы является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием эндокринных желез и занимает девятое место среди всех онкологических заболеваний [1]. На долю папиллярного рака приходится 85% всех случаев рака щитовидной железы [2], он характеризуется лучшим прогнозом, чем другие злокачественные тиреоидные опухоли [3]. Тем не менее, у 7% пациентов наблюдаются рецидивы заболевания после хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом, которые снижают качество и продолжительность жизни больных [4]. Поэтому ключевым вопросом тактики ведения пациентов с ПРЩЖ является прогнозирование риска рецидива заболевания. Стратификация риска рецидива и смертности ПРЩЖ, основанная на клинических критериях, является в настоящее время основным инструментом в определении лечебной тактики [5]. Однако существующие критерии оценки, такие как гистологические подтипы, размер опухоли, наличие метастазов, недостаточны для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания [6]. С целью повышения прогностической точности оценки риска рецидива ПРЩЖ, значительное количество исследований было посвящено поиску молекулярно-генетические маркеров агрессивности ПРЩЖ [7].

Молекулярный патогенез папиллярного рака щитовидной железы в настоящее время изучен достаточно хорошо. Его развитие связано в основном с патологической активацией двух групп внутриклеточных сигнальных путей, которые контролируют транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию, подвижность клеток, апоптоз и другие внутриклеточные процессы. Это путь MAPK и путь PI3K-AKT [8; 9]. Реже к развитию ПРЩЖ приводит активация IDH1-ассоциированного пути [10]. Многочисленные генетические изменения, приводящие к гиперактивации этих путей также известны. К ним относятся мутация BRAF (встречается в 45-80% случаев ПРЩЖ), мутация RAS (встречаемость до 30%), мутация PTEN (1-2%), мутация IDH1 (до 10%), мутация PIK3CA (1-2%), мутация EGFR (до 5%) а также различные транслокации генов, в основном RET-PTC и PAX8-PPARG [11]. Мутация в промоторе обратной транскриптазы TERT встречается в 7,7% случаев [12].

Наиболее изученной при ПРЩЖ является мутация BRAFV600E, описанная в 2002 году в журнале Nature [13]. Учитывая её высокую распространенность при ПРЩЖ, были проведены мно-

гочисленные исследования с целью обоснования целесообразности использования мутации BRAF для прогнозирования исхода заболевания. Однако накопленный более чем за 18 лет опыт использования этой мутации в качестве маркера агрессивных форм ПРЩЖ остается крайне противоречивым [5]. В многоцентровом исследовании, выполненном Xing M et al. в 2015 году, была оценена вероятность развития рецидива ПРЩЖ в течение 36 месяцев после первичной операции у 2099 пациентов [14]. Рецидив рака произошел у 20,9% пациентов с мутацией BRAF и у 11,6% пациентов без неё (ОШ 1,82). В мета-анализ 2016 года были включены 63 исследования, в которых приняли участие 20764 пациентов ПРЩЖ. В нем мутация BRAF ассоциировалась с агрессивными клинико-патологическими проявлениями, такими как экстратиреоидный рост опухоли (присутствовал у 51,5 % больных с мутацией BRAF и 28,7 % без мутаций), более высокой стадией TNM (III и IV стадии 37,5 % больных были BRAF+ и 23,3 % BRAF-), метастазированием в лимфатические узлы шеи (метастазы присутствовали в 43,4 % с BRAF+ и у 32,5 % пациентов без мутаций BRAF) и рецидивом (рецидив выявлен в 24,8 % случаев с BRAF+ и у 14,1 % больных с BRAF-), а также была связана со снижением общей выживаемости (5,1 % имели мутацию BRAF, 1,1 % её не имели). Однако достоверной связи между наличием мутации BRAF и отдаленным метастазированием (5,4 % имели BRAF+, 5,2 % имели BRAF-) получено не было [15]. Следующий мета-анализ 2017 года включал 35 исследований с участием 17732 пациентов. По представленным в нем данным, мутация BRAF также повышала риск рецидива (ОШ=1,63), но не смертность от ПРЩЖ (ОШ=1,41). Авторы исследования высказали сомнение в целесообразности использования мутации BRAF как маркера для оценки прогноза и выбора лечебной тактики у пациентов с ПРЩЖ [16]. Многоцентровое исследование 2018 года, включающее 955 пациентов с ПРЩЖ, показало, что при размере опухоли от 2,0 до 4,0 см и наличии мутации BRAF, рецидив заболевания возникал у 16,5% пациентов, а без мутации лишь у 3,6%. Авторы сделали вывод, что при наличии интратиреоидной опухоли и BRAF+, выполнения органосохраняющих операций на щитовидной железе недостаточно и рекомендуют в этой ситуации тиреоидэктомию [17].

Напротив, крупнейшее одноцентровое исследование 2019 года, включающее 2046 с ПРЩЖ, показало, что BRAF+ была связана лишь с многофокус-

ностью (ОШ 1,23) и меньшим количеством больных с метастазами в лимфоузлы шеи (ОШ 0,49). Не было обнаружено связи между мутацией BRAF и экстрагистратиреоидной инвазией опухоли, отдаленным метастазированием и рецидивом заболевания. И это не удивительно, ведь мутация BRAF присутствовала у 83,7% из этих пациентов [18]. В другом метаанализе 2020 года в 78 исследованиях у 25906 пациентов была оценена связь мутации BRAF с метастазированием в лимфоузлы шеи (МЛУ). 34 из них подтвердили положительную зависимость между мутацией BRAF и МЛУ, в то же время в 43 работах эта взаимосвязь не установлена. В одном исследовании, включенном в этот мета-анализ и основанном на данных 766 пациентов установлено, что мутация BRAF вообще является защитным фактором от МЛУ при ПРЩЖ [19]. Расчёты авторов показали, что существует связь между мутацией BRAF и метастазированием в лимфоузлы шеи (ОШ=1,63), однако они не рекомендуют использовать эту мутацию в качестве биомаркера МЛУ. В немногочисленных отечественных исследованиях связи мутационного статуса BRAF с клинико-патологическими проявлениями ПРЩЖ не установлено [20; 21].

В этой связи дальнейшие исследования, направленные на определение прогностического значения мутации BRAF в диагностике и лечении ПРЩЖ, являются признаются необходимыми.

Цель: изучить зависимость клинико-патологических проявлений ПРЩЖ от мутации BRAF.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 212 пациентов с ПРЩЖ, оперированных в МАУЗ ОТКЗ ГКБ№1 (Клиническая база кафедры Общей и детской хирургии ЮУГМУ) и ЧОКЦО и ЯМ (Челябинск), Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва) и в Центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы при ГБ №26 (Санкт-Петербург) с 2014 по 2019 годы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава от 18.04.2019, протокол №3. Патологоанатомическими отделениями этих организаций были предоставлены блоки с гистологическими препаратами ПРЩЖ. Все гистологические образцы из блоков исследованы на предметных стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином. В исследование включены только те пациенты, гистологические препараты которых были идентифицированы кодами 8260/3, 8340/3, 8341/3, 8342/3, 8343/3 или 8344/3 Международной гистологической классификации опухолей ЩЖ. Для выявления мутации BRAF (V600E) отобраны блоки, содержащие не менее 60% раковых клеток на предметном стекле. Затем из каждого выбранного блока

получены пять последовательных срезов толщиной 10 мкм. Выявление мутации BRAF проводилось в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест» методом аллель-специфической ПЦР на термоциклере CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США. Стандартная концентрация праймеров во всех реакциях составляла 0,5 мкМ, концентрация флуоресцентно меченого зонда - 0,25 мкМ. Условия термоциклирования были следующими: предварительный прогрев при 95°C – 2 мин, 70 циклов: денатурация при 94°C – 10 сек, отжиг и элонгация: 60°C – 15 сек. Чувствительность обнаружения мутант-аллеля определяли с помощью контрольных образцов с известными концентрациями, соответствующими мутантному аллелю и аллелю дикого типа. Селективность составляла 0,5% от мутантного аллеля.

Стадирование ПРЩЖ осуществлялось в соответствии с 8-м изданием руководства объединённого Американского комитета по раку (AJCC) [22]. Послеоперационная стратификация риска рецидива ПРЩЖ проведена на основании рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации (ATA) с выделением групп высокого, умеренного и низкого риска рецидива [5], но без учета мутации BRAF. Пол, возраст пациента, мультифокальность, наличие регионарных и отдаленных метастазов, экстрагистратиреоидная инвазия, клиническая стадия и риск рецидива сравнивались между двумя группами пациентов – BRAF+ (наличие мутации) и BRAF- (отсутствие мутации). По возрасту в соответствии с критериями ВОЗ были выделены группы: детей (до 14 лет); юношеский (15-24 лет); молодой (25-44 лет); средний (45-60 лет); пожилой (61-75 лет) и старческий возраст (76 лет и старше).

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли (%). Ассоциацию мутационного статуса BRAF и каждой клинико-патологической переменной оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера, когда число пациентов было менее 5. Если  $p < 0,05$ , разница считалась статистически значимой. Отношение шансов (ОШ) определяли методом одномерного анализа, а также рассчитывали 95% доверительные интервалы. Для выявления взаимосвязи между наличием мутации BRAF и возрастными группами пациентов использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона ( $r$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 212 пациентов с ПРЩЖ было 186 (88%) женщин и 26 (12%) мужчин. Средний возраст на момент постановки диагноза составил  $47,1 \pm 20,1$  лет (самому молодому пациенту было 7, старшему 84 года). Одиночная опухоль встречалась в 196 (92,4%) случаях, многофокус-

ная в 16 (7,6%). Макроскопическая экстраиреодная инвазия отмечалась у 80 (37,7%) пациентов. Метастазы в регионарных лимфоузлах

встречались у 83 (39,2%) больных, в 12 (5,7%) случаях выявлено наличие отдаленных метастазов (таблица 1).

Таблица 1

Анализ связи между клинико-патологическими характеристиками ПРЦЖ и мутации BRAF

показатель	всего	мутация BRAF		отношение шансов (95% ДИ)	p
		есть	нет		
пол					
женщины	186	112 (60,21%)	74 (39,8%)	1	0.898
мужчины	26	16 (61,5%)	10 (38,4%)	1,1 (0,5-2,5)	
многофокусность					
одиночная	196	119 (60,7%)	77 (39,3%)	1	0.726
многофокусная	16	9 (56,3%)	7 (43,7%)	0,8 (0,3-2,3)	
экстраиреодная инвазия					
нет	132	78 (59,1%)	54 (40,9%)	1	0.623
есть	80	50 (62,5%)	30 (37,5%)	1,2 (0,7-2,0)	
МЛУ					
нет	129	72 (55,8%)	57 (44,2%)	1	0.091
есть	83	56 (67,5%)	27 (32,5%)	1,6 (0,9-2,9)	
отдаленные метастазы					
нет	200	120 (60%)	80 (40%)	1	0.647
есть	12	8 (66,7%)	4 (33,3%)	1,3 (0,4-4,6)	

Статистически значимой связи мутации BRAF ни с одним из анализируемых клинико-патологических показателей ПРЦЖ не получено.

Согласно системе стадирования ПРЦЖ AJCC, 8-е издание [22], 161 (75,9%) пациент отнесен к I стадии заболевания, 28 (13,2%) ко II стадии, 11 (5,2%) III стадии и 12 (5,7%) – IV стадии. 110 (51,9%) пациентов были отнесены к группе низкого риска, 53 (25%) к группе среднего риска, 49 (23,1%) к группе высокого риска (таблица 2).

Статистически значимых различий по клиническим стадиям заболевания и риску рецидива ПРЦЖ в группах с BRAF(+) и BRAF(-) не установлено. В группе детей (до 14 лет) мутация BRAF присутствовала у 2 (12,5%), среди юношей (15-24 лет) у 6 (28,6%), в молодом возрасте (25-44 лет) у 30 (69,8%), в среднем возрасте (45-60 лет) у 44 (60,3%), в пожилом (61-75 лет) у 36 (76,6%) и в старческий возраст (76 лет и старше) у 10 (83,3%) больных (Рисунок 1).

Статистически значимая встречаемость мутации BRAF у больных ПРЦЖ в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте оказалась в 3,8-35 раз выше, чем у детей и юношей. Распространенность этой мутации имеет линейную зависимость с коэффициентом корреляции  $r=0,912$ ,  $p<0,001$ .

В группе пациентов в возрасте до 55 лет было 125 (58,9%) пациентов, среди них мутация BRAF присутствовала в 67 (53,6%) случаях. У пациентов в возрасте старше 55 лет мутация BRAF выявлена в 61 (70,1%) случае (ОШ (95% ДИ) = 2,031 (1,139-3,621),  $p=0,048$ ). Порог стадирования в 55 лет оказался статистически значимым.

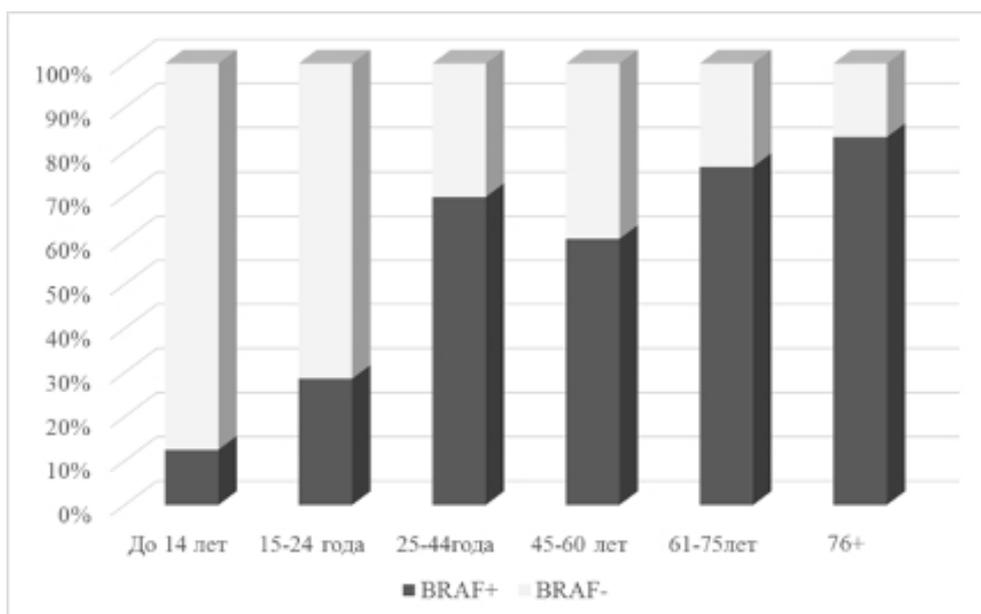
#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании статистически значимого влияния мутации BRAF на клинико-патологические проявления ПРЦЖ не установлено. Возникает закономерный вопрос, почему множество исследований с высокой статистической достоверностью, имеют столь противоречивые выводы? В большинстве этих исследований прослеживается четкая связь между частотой появления BRAF мутации и возрастом пациента – чем старше больной, тем выше вероятность её присутствия. Фактически, агрессивность ПРЦЖ и его худший прогноз повышается с возрастом. Шанс встретить мутацию BRAF тоже повышается с возрастом. Возможно эти два обстоятельства и привели к противоречиям в представленных исследованиях. Данная работа тоже имеет практически линейную зависимость BRAF+ от возраста с коэффициентом

Таблица 2

**Анализ связи между клиническими стадиями заболевания, риском рецидива ПРЦЖ и мутацией BRAF**

показатель	всего	мутация BRAF		отношение шансов (95% ДИ)	p
		есть	нет		
<b>стадия AJCC, 8-е издание</b>					
I	161	91 (56,5%)	70 (43,5%)	1	0.064
II	28	19 (67,9%)	9 (32,1%)		
III	11	10 (90,9%)	1 (9,1%)	2,6 (0,9-7,3)	
IV	12	8 (66,7%)	4 (33,3)		
<b>риск рецидива</b>					
низкий	110	68 (61,8%)	42 (38,2%)	низкий/ умеренный 0,7 (0,4-1,3)	0.275
умеренный	53	28 (52,8%)	25 (47,2%)	умеренный/ высокий 1,7 (0,8-3,7)	0.201
высокий	49	32 (65,3%)	17 (34,7%)	низкий/ высокий 1,2 (0,6-2,4)	0.675



**Рис. 1. Наличие мутации BRAF в возрастных группах больных ПРЦЖ.**

корреляции 0,9. В настоящее время возраст пациента является одним из клинических критериев, влияющих на стадию заболевания, однако используется он не как линейная зависимость, а как фиксированная точка отсечения. В 8-м издании AJCC этой точкой отсечения стал возраст 55 лет. Мы показали, что шанс присутствия мутации BRAF у пациентов старше 55 лет оказался в два раза выше ( $p=0,046$ ), чем у более молодых пациентов. Такой подход не отражает имеющейся закономерности, и мы согласны с мнением Kwong, что возраст следует

использовать в качестве непрерывной переменной при стратификации риска рецидива ПРЦЖ [23].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутация BRAF не может использоваться в качестве изолированного маркера агрессивного течения и критерия, указывающего на повышенный риск развития рецидива ПРЦЖ. Необходимо переосмыслить, являются ли старший возраст и мутация BRAF двумя независимыми прогностическими показателями, негативно влияющими на прогноз

ПРИЦЖ. Наверное, есть смысл создания такой системы стратификации риска, которая включала бы в себя все известные генетические маркеры, приводящие к нарушениям в работе МАРК и РІЗК–АКТ путей, мутации TERT, а также учитывала эпигенетические события, прежде всего экспрессию онкогенных и онкосупрессорных микроРНК. Однако, такое количество информации невозможно включить в клинические рекомендации с целью их практического применения. Поэтому будущие системы стратификации рисков должны рассмотреть возможность включения в них машинного обучения и искусственного интеллекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору, академику РАН, директору, заведующему кафедрой ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России Решетову Игорю Владимировичу, д.м.н., профессору, академику РАН, главному врачу Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, заведующему кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) Важенину Андрею Владимировичу, д.м.н, профессору, заведующему кафедрой общей медицинской практики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Гостимскому Александру Вадимовичу, к.м.н, доценту, заведующему отделением онкологической хирургии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Ипполитову Леониду Игоревичу за предоставление морфологического и клинического материала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R. L., Torre L., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.8
2. Lim H., Devesa S. S., Sosa J. A., Check D., Kitahara C. M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-1348. doi:10.1001/jama.2017.2719
3. Noone A. M., Howlader N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D. R., Chen H. S., Feuer E. J., Cronin K. A. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. National Cancer Institute. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/). Link active on July,10,2020
4. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Shraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon I., Benbassat C. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract.* 2017;23(10):1193-1200. doi:10.4158/EP171924.OR
5. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., Wartofsky, L. 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;26:1-33. doi:10.1007/978-3-319-91725-2\_3
6. Papaleontiou M, Haymart M R. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(1):1-7. doi:10.1097/CCO.0000000000000022
7. Лукьянов С. А., Сергийко С. В., Титов С. Е., Решетов И. В., Веряскина Ю. А., Важенин А. В., Гостимский А. В., Ипполитов Л. И., Рогова М. О. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(1):93-100. doi:10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100
8. Cohen, Y., Xing, M., Mambo, E., Guo, Z., Wu, G., Trink, B., Beller, U., Westra, W. H., Ladenson, P. W., Sidransky, D. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(8):625-627. doi:10.1093/jnci/95.8.625
9. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(7):697-706. doi:10.1089/thy.2010.1646.
10. Hemerly J P, Bastos A U, Cerutti J M. Identification of several novel non-p.R132 IDH1 variants in thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):747-755. doi:10.1530/EJE-10-0473
11. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 13, 184-199 (2013). doi:10.1038/nrc3431
12. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):411-417. doi:10.1111/cen.13413
13. Davies H., Bignell G. R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M. J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Futreal P. A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-954. doi:10.1038/nature00766
14. Xing M, Alzahrani A S, Carson K A. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):42-50. doi:10.1200/JCO.2014.56.8253

15. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):241. Published 2016 Sep 6. doi:10.1186/s12957-016-0979-1
16. Vuong H G, Duong U N, Altibi A M. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2017;6(3):R8–R17. doi:10.1530/EC-17-0010
17. Huang Y., Qu S., Zhu G. BRAF V600E Mutation-Assisted Risk Stratification of Solitary Intrathyroidal Papillary Thyroid Cancer for Precision Treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):362–370. doi:10.1093/jnci/djx227
18. Yan C., Huang M., Li X., Wang T., Ling R. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2019;8(7):988–996. doi:10.1530/EC-19-0246
19. Ma H., Wang R., Fang J. A meta-analysis evaluating the relationship between B-type Raf kinase mutation and cervical lymphatic metastasis in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18917. doi:10.1097/MD.00000000000018917
20. Качко В. А., Ванушко В. Э., Платонова Н. М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высококодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(2):75–88. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10220>
21. Черников Р. А., Павлова И. Е., Воробьев С. Л., Семенов А. А., Слепцов И. В., Чинчук И. К., Макарьин В. А., Куляш А. Г., Успенская А. А., Тимофеева Н. И., Новокшенов К. Ю., Карелина Ю. В., Федоров Е. А., Федотов Ю. Н., Бубнов А. Н. Прогностическая ценность BRAF V600E у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014; 2:146–153.
22. Amin M. B. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Springer, New York, NY, 2017.
23. Kwong N., Medici M., Angell T. E. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4434–4440. doi:10.1210/jc.2015-3100
1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R. L., Torre L., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.8
2. Lim H., Devesa S. S., Sosa J. A., Check D., Kitahara C. M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338–1348. doi:10.1001/jama.2017.2719
3. Noone A.M., Howlander N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D. R., Chen H. S., Feuer E. J., Cronin K. A. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/). Link active on July,10,2020
4. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Shraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon I., Benbassat C. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1193–1200. doi:10.4158/EP171924.OR
5. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., Wartofsky, L. 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;26:1–33. doi: 10.1007/978-3-319-91725-2\_3
6. Papaleontiou M, Haymart M R. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(1):1–7. doi:10.1097/CCO.0000000000000022
7. Lukyanov S. A., Sergiyko S. V., Titov S. E., Reshetov I. V., Vveryaskina Y. A., Vazhenin A. V., Gostimsky A. V., Ippolitov L. I., Rogova M. O. Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(1):93–100. (In Russ.) doi:10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100
8. Cohen, Y., Xing, M., Mambo, E., Guo, Z., Wu, G., Trink, B., Beller, U., Westra, W. H., Ladenson, P. W., Sidransky, D. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(8):625–627. doi:10.1093/jnci/95.8.625
9. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(7):697–706. doi:10.1089/thy.2010.1646.
10. Hemerly J P, Bastos A U, Cerutti J M. Identification of several novel non-p.R132 IDH1 variants in thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):747–755. doi:10.1530/EJE-10-0473
11. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 13, 184–199 (2013). doi:10.1038/nrc3431
12. Vuong H. G., Altibi A. M. A, Duong U. N. P, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):411–417. doi:10.1111/cen.13413

## REFERENCES

13. Davies H., Bignell G. R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M. J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Futreal P. A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-954. doi:10.1038/nature00766
14. Xing M., Alzahrani A. S., Carson K. A. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):42-50. doi:10.1200/JCO.2014.56.8253
15. Liu C., Chen T., Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):241. Published 2016 Sep 6. doi:10.1186/s12957-016-0979-1
16. Vuong H. G., Duong U. N., Altibi A. M. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2017;6(3):R8-R17. doi:10.1530/EC-17-0010
17. Huang Y., Qu S., Zhu G. BRAF V600E Mutation-Assisted Risk Stratification of Solitary Intrathyroidal Papillary Thyroid Cancer for Precision Treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):362-370. doi:10.1093/jnci/djx227
18. Yan C., Huang M., Li X., Wang T., Ling R. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2019;8(7):988-996. doi:10.1530/EC-19-0246
19. Ma H., Wang R., Fang J. A meta-analysis evaluating the relationship between B-type Raf kinase mutation and cervical lymphatic metastasis in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18917. doi:10.1097/MD.00000000000018917
20. Kachko V. A., Vanushko V. E., Platonova N. M. Prognostic value of somatic mutation testing and different methods of treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2019;13(2):75-88. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/serg10220>
21. Chernikov R. A., Pavlova I. E., Vorobyov S. L., Semenov A. A., Sleptsov I. V., Chinchuk I. K., Makar'in V. A., Kulyash A. G., Uspenskaya A. A., Timofeeva N. I., Novokshonov K. Yu., Karelina Yu. V., Fedorov E. A., Fedotov Yu. N., Bubnov A. N. Prognostic value of BRAF V600E in patients with papillary thyroid carcinoma. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2014; 2:146-153. (In Russ.)
22. Amin M. B.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Springer, New York, NY, 2017.
23. Kwong N., Medici M., Angell T. E. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4434-4440. doi:10.1210/jc.2015-3100

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ

Лысанюк М. В., Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А.

ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, ул. Академика Лебедева 6, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:** Лысанюк Максим Викторович, кандидат медицинских наук, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», e-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru

**For correspondence:** Lysanyuk Maxim Viktorovich, candidate of medical Sciences, «Military medical Academy named after S. M. Kirov», e-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru

### Information about authors:

Лысанюк М. В., orcid.org/0000-0003-3673-5562

Ромащенко П. Н., orcid.org/0000-0001-8918-1730

Майстренко Н. А., orcid.org/0000-0002-1405-7660

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить современные возможности диагностики и усовершенствовать методику хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) тонкой кишки. Материалы и методы: Изучены результаты лечения 68 больных НЭО тонкой кишки. Локализованные опухоли диагностированы у 5,9% больных, местно-распространенные – у 22%, генерализованные – у 72,1%. Диагностика НЭО тонкой кишки включала: оценку клинических проявлений заболевания; лабораторную диагностику (ХГА-А, серотонин, 5-ГИУК), инструментальное обследование (УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ-КТ с 68Ga-DOTA-TATE); морфологическое исследование (гистологическое, иммуногистохимическое) опухоли. Результаты: Поздняя диагностика НЭО тонкой кишки обусловлена бессимптомным течением заболевания у 27,9% больных, неспецифическими клиническими проявлениями – у 29,4%. Чувствительность ХГА-А, серотонина, 5-ГИУК в диагностике локализованных и местно-распространенных опухолей составила 11,1%, 45,5%, 20%, генерализованных – 59,3%, 86,2% и 50% соответственно. Основным методом диагностики НЭО тонкой кишки была СКТ, информативность которой в выявлении опухоли оказалась 20%, конгломерата брыжейки – 94,5%. Хирургическое лечение проведено 75% больным. Установлено, что циторедукция либо удаление первичной опухоли увеличивает продолжительность жизни больных генерализованными НЭО в 2 раза. Разработан способ хирургического лечения больных НЭО тонкой кишки с обширным местным распространением, обеспечивающий радикальность хирургического вмешательства. Заключение: Трудности диагностики НЭО тонкой кишки обусловлены особенностями клинического течения заболевания. Хирургический метод является основным в лечении больных на всех стадиях онкологического процесса. Предложенные технические приемы оперативного вмешательства позволяют выполнять резекцию тонкой кишки и удаление опухолевого конгломерата брыжейки без ущерба для функциональных и онкологических результатов лечения пациентов.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль; тонкая кишка; хирургическое лечение.

## FEATURES OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE

Lisanyuk M. V., Romashchenko P. N., Maistrenko N. A.

Military medical Academy named. S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

### SUMMARY

The aim of the study of the study is to evaluate the current diagnostic capabilities and improve the method of surgical treatment of patients with NET of the small intestine. Materials and methods: The results of treatment of 68 patients with NET of the small intestine (SI) were studied. Localized tumors were diagnosed in 5,9% of patients, locally spread – 22%, generalized – in 72,1%. Diagnostics of SI-NET included: assessment of clinical manifestations of the disease; laboratory diagnostics (CgA, serotonin, 5-HIAA), instrumental examination (US, CT, MRI, PET-CT 68Ga-DOTA-TATE); morphological examination (histological, immunohistochemical) of the tumor. Results: Late diagnosis of SI-NET is due to an asymptomatic course of the disease in 27,9% of patients, and non-specific clinical manifestations in 29,4%. The sensitivity of CgA, serotonin, 5-HIAA in the diagnosis of localized and locally distributed tumors is 11,1%, 45,5%, 20%, generalized – 59,3%, 86,2% and 50% respectively. The main method for diagnosing neo of the small intestine is CT, which is informative in detecting a tumor of 20%, and mesentery conglomerate – 94.5%. Surgical treatment was performed in 75% of patients. Cytoreduction or removal of the primary tumor increases the life expectancy of patients with generalized NET by 2 times. The developed method of surgical treatment of patients with SI-NET with extensive local distribution, which provides radical surgical intervention. Conclusion: Difficulties in diagnosing SI-NET are due to the peculiarities of the clinical course of the disease. The surgical method is the main one in the treatment of patients at all stages of the oncological process. The proposed techniques of surgery allow performing resection of the small intestine and removing the tumor conglomerate of the mesentery without compromising the functional and oncological results of treatment of patients.

**Key words:** neuroendocrine tumor; small intestine; surgical treatment.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) тонкой кишки считаются относительно редкими новообразованиями, заболеваемость которыми составляет 1,05 случаев на 100 тыс. населения в год [1; 2]. Вместе с тем, за последние два десятилетия частота встречаемости данных опухолей увеличилась в 3 раза [3]. На сегодняшний день НЭО занимают первое место и составляют 37,5-40,0% в структуре злокачественных опухолей тонкой кишки, опережая такие морфологические формы как аденокарцинома, лимфома, гастроинтестинальностромальные опухоли [4]. Несмотря на существующие лабораторные методы исследований, информативность опухолевых маркеров, применяемых в диагностике НЭО тонкой кишки, не уточнена. Критерии, позволяющие на основании доступных инструментальных методов исследований своевременно диагностировать НЭО тонкой кишки, не определены, что приводит к выявлению заболевания у более, чем 80% больных, на стадии местно-распространенного либо генерализованного онкологического процесса [5].

Отличительной особенностью данных новообразований является более интенсивный рост регионарных и отдаленных метастазов по сравнению с первичной опухолью, размер которой в 90% случаев не превышает 2 см [6]. У таких пациентов в 80-90% наблюдений развивается метастатическое поражение брыжейки, представленное конгломератом измененных лимфатических узлов, располагающихся вдоль ветвей или непосредственно стволов верхних брыжеечных сосудов [7]. Развивающиеся изменения в брюшной полости нередко приводят к возникновению осложнений опухолевого процесса (острая кишечная непроходимость, тромбоз либо опухолевый стеноз верхних брыжеечных сосудов, прогрессирующий абдоминальный болевой синдром вследствие ишемии кишки), существенно ухудшающих качество и представляющих непосредственную угрозу для жизни пациентов [8; 9]. Зачастую больные НЭО тонкой кишки с обширным местным распространением опухолевого процесса признаются нерезектабельными и получают системную лекарственную терапию, а в случае развития острой кишечной непроходимости им проводится паллиативное хирургическое лечение в объеме формирования дренирующих межкишечных анастомозов [10]. Вместе с тем установлено, что удаление первичного опухолевого очага позволяет профилактировать местные осложнения и прогрессирование опухолевого процесса, приводит к увеличению канцерспецифической выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [11; 12]. Однако ввиду сложности топографо-анатомических взаимоотношений оперативное вмешательство у таких пациентов представляет значительные технические трудности и представляет риск воз-

никновения фатальных интраоперационных осложнений, связанных с массивным кровотечением из проксимальных отделов верхних брыжеечных сосудов в ходе выделения опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки [9; 13]. Кроме того, в случае необоснованного расширения объема резекции существует высокая вероятность развития в послеоперационном периоде синдрома короткой тонкой кишки, значительно ухудшающего качество жизни больных и трудно поддающегося лекарственной терапии [14]. В связи с этим, существует необходимость совершенствования технических аспектов хирургического лечения НЭО тонкой кишки, позволяющего улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов.

Цель исследования – оценить современные возможности диагностики и усовершенствовать методику хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования и лечения 68 пациентов НЭО тонкой кишки. Мужчин было 35, женщин – 33. Возраст пациентов варьировал от 28 до 84 лет, составив в среднем  $59,9 \pm 2,7$  лет. Локализованные формы НЭО тонкой кишки (I-II стадия по TNM) диагностированы у 4 (5,9%) больных, местно-распространенные (III стадия) – у 15 (22%), генерализованные (IV стадия) – у 49 (72,1%) пациентов. Опухоли низкой степени злокачественности (Grade-1) выявлены в 35 (51,5%) случаях, с умеренным злокачественным потенциалом (Grade-2) – в 33 (48,5%).

Диагностика НЭО тонкой кишки включала изучение клинических проявлений заболевания, лабораторное подтверждение карциноидного синдрома в случаях функционирующих опухолей, определение локализации первичного опухолевого очага и оценку распространенности онкологического процесса [5]. Лабораторные исследования были направлены на оценку общих (хромогранин-А, нейронспецифическая енолаза) и специфических (серотонин, 5-ГИУК) маркеров НЭО. Инструментальная диагностика НЭО тонкой кишки включала ультразвуковое исследование, томографию (компьютерную – СКТ, магнитно-резонансную – МРТ), радиоизотопное сканирование (позитронно-эмиссионная томография с  $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC}$ ). С целью выявления опухолей терминального отдела тонкой кишки всем пациентам выполняли фиброколоноскопию (ФКС) с осмотром 10-15 см подвздошной кишки. Резектабельность тонкой кишки у больных с обширным местным распространением опухолевого процесса осуществляли на основании анализа результатов многофазовой СКТ, выполненной в ангиографическом режиме. В трудных диагностических случаях, когда данные

СКТ не позволяли достоверно судить о возможности выполнить резекцию тонкой кишки, применяли прямую ангиографию с прицельной оценкой уровня, а также степени вовлечения в опухолевой процесс верхней брыжеечной артерии. Морфологическая верификация НЭО тонкой кишки заключалась в проведении световой микроскопии и иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии основных нейроэндокринных маркеров (хромогранин-А, синаптофизин) и определения степени злокачественности опухоли (индекс пролиферативной активности Ki-67) [10]. Отдаленные результаты лечения изучены у 94,1% больных.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Различия средних величин, оцененные по параметрическому критерию Стьюдента, считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение клинических проявлений заболевания у 68 больных НЭО тонкой кишки позволило установить, что основными причинами, побудившими пациентов обратиться за медицинской помощью, являлись карциноидный синдром и неспецифического характера боли в животе, которые присутствовали у 52,9% и 29,4% обследованных соответственно. Вместе с тем, у 13,2% больных заболевание протекало без клинических проявлений, в связи с чем, было диагностировано в ходе прохождения диспансеризации либо обследования по поводу сопутствующей патологии. Длительное бессимптомное течение НЭО тонкой кишки стало причиной развития жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса у 14,7% пациентов: острой кишечной непроходимости – у 13,2%, кишечного кровотечения тяжелой степени – у 1,5%.

Анализ результатов лабораторных методов диагностики показал, что чувствительность хромогранина-А (ХГ-А) в выявлении локализованных и местно-распространенных опухолей НЭО тонкой кишки составила 11,1%, в случае генерализованных – 59,3%. Изучение уровня серотонина позволило выявить его повышение у пациентов локализованными и местно-распространенными опухолями в 45,5% случаев, генерализованными – в 86,2%, 5-ГИУК – в 20% и 50% соответственно. Информативность определения серотонина у пациентов без клинических проявлений карциноидного синдрома (КС) составила 53,3%, при наличии клинических проявлений КС – 88%, 5-ГИУК – 16,7% и 58,8% соответственно.

В ходе оценки информативности методов лучевой диагностики установлено, что чувствительность УЗИ в выявлении опухолей не превышает 1,5%, СКТ в режиме энтерографии – 20%. Осмотр

терминального отдела тонкой кишки при проведении ФКС обеспечил визуализацию НЭО у 16,4% обследованных пациентов. Применение ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE позволило локализовать НЭО в тонкой кишке в 58,3% случаев.

Проведенный ретроспективный анализ развивающихся изменений в брюшной полости у больных НЭО тонкой кишки показал, что по мере развития опухолевого процесса у данных пациентов возникают характерные изменения в брыжейке в виде метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в сочетании с формированием различной выраженности перитуморозного фиброза. В случае преобладания тканевого компонента изменения в брыжейке представлены в виде метастатической опухоли – узловатая форма опухолевого конгломерата, при наличии выраженного перитуморозного фиброза – формируется инфильтративная форма опухолевого конгломерата. Подобные изменения в брыжейке выявлены у 100% больных генерализованными опухолями, у 92,9% пациентов местно-распространенными формами заболевания и отсутствуют у больных локализованными формами новообразований. Полученные данные позволяют считать опухолевый конгломерат брыжейки одним из наиболее характерных признаков, подтверждающих локализацию НЭО в тонкой кишке. Установлено, что в обнаружении опухолевого конгломерата брыжейки наибольшую чувствительность демонстрируют ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE и многофазная СКТ – 92,9% и 94,5% соответственно, информативность УЗИ составила 18,8%, МРТ – 31,3% (табл. 1).

Больные с инфильтративной формой опухолевого конгломерата брыжейки в связи с развивающимися выраженными перитуморозными фиброзными изменениями, нередко вовлекающими верхние брыжеечные сосуды, представляют наибольшие трудности для выполнения резекции тонкой кишки. Такие пациенты нередко ошибочно признаются нерезектабельными либо у них выполняется резекция кишки без удаления опухолевого конгломерата брыжейки, что в последующем приводит к возникновению опухолевой окклюзии верхних брыжеечных сосудов с развитием ишемических изменений различных по протяженности сегментов тонкой кишки. Установлено, что СКТ не всегда позволяет достоверно определить степень вовлечения в патологический процесс верхних брыжеечных сосудов и установить возможность безопасной, отвечающей онкологическим требованиям резекции тонкой кишки с сохранением достаточной её длины. Применение в таких случаях прямой ангиографии (АГ) в виде верхней мезентерикографии обеспечивает достоверное установление уровня и степени вовлечения в опухолевый конгломерат основных стволов и ветвей верхних

**Информативность инструментальных методов исследований в диагностике НЭО тонкой кишки**

Метод исследования	Чувствительность в выявлении, %	
	опухоли	опухолевого конгломерата
ФКС с осмотром терминального отдела подвздошной кишки	16,4	-
УЗИ	1,5	18,8
МРТ	-	31,3
СКТ	20	94,5
ПЭТ-КТ с <sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE	58,3	92,9

брыжеечных сосудов. Проведенное сравнение СКТ и прямой АГ в определении степени вовлечения в опухолевый процесс верхних брыжеечных сосудов у 13 пациентов с инфильтративной формой опухолевого конгломерата, распространяющегося на корень брыжейки тонкой кишки, позволило установить, что результаты СКТ указывали на резектабельность тонкой кишки только в 9 (69,2%) наблюдениях. Вместе с тем, данные прямой АГ позволили подтвердить возможность безопасной резекции тонкой кишки у всех пациентов.

Хирургическое лечение предпринято у 51 (75%) из 68 наблюдаемых больных. Оперативное вмешательство у пациентов локализованными НЭО тонкой кишки (n=4) не представляло технических сложностей, было выполнено в объеме эндоскопического удаления опухоли терминального отдела подвздошной кишки в 1 случае, резекции тонкой кишки – в 3, которая в 2 наблюдениях дополнена правосторонней гемикоектомией (ГКЭ). Хирургическое лечение также проведено у всех больных местно-распространенными НЭО тонкой кишки (n=15) в объеме резекции тонкой кишки, которая в 6 случаях сочеталась с ГКЭ. Среди больных генерализованными опухолями хирургическое лечение предпринято у 32 (65,3%) из 49 обследованных пациентов. Полная циторедукция, включающая резекцию тонкой кишки с удалением всех установленных метастазов выполнена у 7 больных. Частичная циторедукция в виде резекции тонкой кишки с удалением максимально возможного числа метастатических очагов предпринята у 8 пациентов. Удаление только первичной опухоли в связи с наличием нерезектабельных отдаленных метастазов выполнено в 17 наблюдениях. Основным вариантом лечения у оставшихся 17 больных генерализованными НЭО тонкой кишки являлась противоопухолевая лекарственная терапия. Хирургическое лечение у данных пациентов не предпринималось в связи с установленным по данным предоперационного обследования нерезектабельным опухолевым поражением – в 4 случаях, тяжестью соматическо-

го состояния пациентов (по ASA≥3, ECOG>3) – в 6, отказом от оперативного лечения при наличии резектабельной опухоли тонкой кишки – в 7 наблюдениях.

Наибольшие технические трудности представляла резекция тонкой кишки при наличии опухолевого конгломерата брыжейки, что наблюдалось у большинства пациентов местно-распространенными и у всех больных генерализованными формами заболевания. Вместе с тем, накопленный опыт хирургического лечения больных НЭО тонкой кишки, характеризующихся обширным местным распространением с вовлечением в опухолевый процесс верхних брыжеечных сосудов позволил усовершенствовать способ резекции тонкой кишки у таких пациентов.

Оперативное вмешательство в объеме резекции тонкой кишки с удалением опухолевого конгломерата брыжейки осуществляли следующим образом. Выполняли срединную лапаротомию с последующей тщательной ревизией брюшной полости для оценки распространенности опухолевого процесса. Поперечную ободочную кишку с мезоколон приподнимали и перемещали в краниальном направлении, что обеспечивало максимальный доступ к тонкой кишке, корню брыжейки и забрюшинному пространству нижнего этажа брюшной полости. Проводили визуальную и бимануальную ревизию тонкой кишки на всем протяжении от дуоденоюнального до илеоцекального перехода с целью установления локализации и количества нейроэндокринных опухолей. Определяли протяженность и локализацию сегмента тонкой кишки, вовлеченного в опухолевый конгломерат брыжейки с визуальной и пальпаторной оценкой размеров патологического образования, установлением степени его распространения в краниальном направлении корня брыжейки и выявлением предполагаемого уровня вовлечения в опухолевый процесс верхних брыжеечных сосудов. Локализацию верхних брыжеечных сосудов в корне брыжейки тонкой кишки определяли на основании установ-

ления пульсации верхней брыжеечной артерии непосредственно у основания мезоколон, а также по расположению в основании мезоколон средней ободочной артерии, которая является постоянной ветвью верхней брыжеечной артерии. Резектабельным считали опухолевый конгломерат корня брыжейки тонкой кишки, не распространяющийся на мезоколон, что позволяло выполнить безопасное пересечение верхних брыжеечных сосудов с сохранением достаточного кровоснабжения и длины остающейся части тонкой кишки. В сомнительных случаях, для уточнения распространения опухолевого конгломерата в краниальном направлении, вскрывали желудочно-ободочную связку в бессосудистой зоне и осуществляли оценку его размеров с определением степени вовлечения мезоколон путем пальпации со стороны сальниковой сумки и нижнего этажа брюшной полости. Визуализировали забрюшинную часть нисходящей и нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, стенка которой отчетливо прослеживается через задний листок париетальной брюшины. С помощью биполярного пинцета либо гармонического скальпеля рассекали задний листок париетальной брюшины от нижнего изгиба двенадцатиперстной кишки в медиальном направлении по краю её нижней горизонтальной ветви до уровня дуоденоеюнального перехода с целью обнажения передней поверхности верхних брыжеечных сосудов. Вторым разрезом рассекали заднюю париетальную брюшину от нижнего изгиба двенадцатиперстной кишки в нижнелатеральном направлении кнаружи от определяемого опухолевого конгломерата корня брыжейки на протяжении 8-10 см. В области нижнего изгиба двенадцатиперстной кишки выполняли диссекцию клетчатки брыжейки тонкой кишки до уровня фасции Тольда. Последующая диссекция корня брыжейки тонкой кишки по намеченным линиям рассечения заднего листка париетальной брюшины проводили в межфасциальном клетчаточном пространстве Тольда, что позволяет с минимальной кровопотерей отделить опухолевый конгломерат брыжейки вместе с верхними брыжеечными сосудами и их ветвями от клетчатки забрюшинного пространства. Под основание опухолевого конгломерата корня брыжейки тонкой кишки и верхние брыжеечные сосуды подводили левую кисть, что давало возможность пальпаторно окончательно оценить истинные размеры опухолевого конгломерата, а также эффективно осуществлять гемостаз при выделении брыжеечных сосудов путем пальцевой компрессии тканей. Ствол верхней брыжеечной вены и верхней брыжеечной артерии выделяли раздельно диссектором с тупоконечными браншами на расстоянии 0,5-1,0 см от пальпируемого верхнего края опухолевого конгломерата. Сосуды брали на турникеты,

осуществляли диссекцию тканей вдоль передней поверхности брыжеечных сосудов в дистальном направлении с целью определения характера и уровня их вовлечения в опухолевый конгломерат. В случае выявления истинной инвазии верхних брыжеечных сосудов опухолевым конгломератом попытки дальнейшего разделения тканей прекращали, а сосудистые турникеты перенакладывали в диастальном направлении на расстоянии 0,5-1,0 см от уровня инвазии. После затягивания сосудистых турникетов на брыжеечных сосудах с экспозицией в течение 5 минут определяли объем резецируемого сегмента тонкой кишки и необходимость выполнения правосторонней гемиколэктомии по намечившимся зонам демаркации жизнеспособности стенки кишки. Проксимальнее сосудистых турникетов на верхнюю брыжеечную артерию и вену накладывали зажимы, сосуды пересекали с прошиванием и перевязыванием. Диссекцию брыжейки с опухолевым конгломератом завершали в соответствии с намечившимися зонами демаркации стенки кишки, что позволяло сохранить максимальную длину остающейся части кишки без ущерба для онкологической радикальности оперативного вмешательства. В случаях вовлечения в опухолевый конгломерат брыжейки ветвей верхних брыжеечных сосудов, питающих правые отделы ободочной кишки, после их лигирования и пересечения выполняли резекцию тонкой кишки в сочетании с правосторонней гемиколэктомией. Сформировавшийся после диссекции дефект брыжейки ушивали отдельными узловыми швами, оперативное вмешательство завершали дренированием брюшной полости.

В ходе оценки непосредственных результатов хирургического лечения больных локализованными и местно-распространенными НЭО тонкой кишки послеоперационных осложнений не выявлено. Среди пациентов генерализованными формами заболевания отклонения от обычного течения послеоперационного периода возникли у 6 из 32 больных. После циторедуктивного хирургического лечения осложнения в послеоперационном периоде диагностированы у 4 из 15 оперированных: I-II класса (по классификации Clavien-Dindo) – у 2 пациентов (нагноение послеоперационной раны – у 1, реактивный экссудативный плеврит – у 1), IIIa-IIIb класса – также у 2 больных (абсцесс печени после радиочастотной абляции метастаза – у 1, повреждение секторального желчного протока при резекции печени, что привело к формированию наружного желчного свища – также у 1 больного). Абсцесс печени был разрешен путем чрескожного пункционного дренирования, для устранения наружного желчного свища потребовалось повторное хирургическое вмешательство в объеме левосторонней кавальной лобэктомии. В группе

пациентов, которым выполнено удаление только первичной опухоли послеоперационные осложнения IIIb класса развились у 2 из 17 больных в виде несостоятельности межкишечного анастомоза: в одном случае с формированием абсцесса брюшной полости, в другом – развитием распространенного перитонита. Для устранения возникших осложнений у данных пациентов потребовалось повторное хирургическое вмешательство в объеме релапаротомии с резекцией тонкой кишки, санацией и дренированием брюшной полости. Летальных исходов после хирургического лечения в данной группе больных не было.

Таким образом, подводя краткий итог результатам хирургического лечения больных, следует отметить, что послеоперационные осложнения, потребовавшие повторного хирургического лечения, возникли у 4 (8%) из 50 оперированных пациентов, которым резекция тонкой кишки выполнена по предложенной методике.

Проведенное изучение отдаленных результатов лечения позволило установить, что 5-летняя канцер-специфическая выживаемость пациентов локализованными и местно-распространенными НЭО тонкой кишки составила 100%. Прогрессирование онкологического процесса в течение данного периода наблюдения у больных локализованными опухолями не обнаружено, при местно-распространенных формах заболевания выявлено у 46,7% пациентов в среднем через 24 месяца после хирургического лечения. Среди больных генерализованными опухолями 5-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 71,7%. Установлено, что 5-летняя выживаемость больных после циторедуктивного хирургического лечения составила 91,6%, удаления первичной опухоли – 80%. Вместе с тем, среди пациентов, у которых противоопухолевая лекарственная терапия являлась единственным методом лечения, 5-летний период пережили только 41,7% наблюдаемых лиц.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной поздней диагностики НЭО тонкой кишки является длительное бессимптомное течение опухолей, а также наличие неспецифических клинических проявлений в виде неопределенного характера болей в животе, что установлено у 27,9% и 29,4% обследованных больных соответственно. Кроме того, у 14,7% пациентов заболевание впервые манифестирует развитием фатальных хирургических осложнений опухолевого процесса, среди которых превалирует острая кишечная непроходимость. Карциноидный синдром является одним из характерных признаков НЭО тонкой кишки, однако у подавляющего числа пациентов он выявляется только при генерализации опухолевого процесса [15]. По данным

некоторых ученых, от возникновения НЭО в тонкой кишке до появления клинических проявлений проходит от 3 до 5 лет, что приводит к выявлению онкологического заболевания в 50-70% случаев на стадии диссеминации [16]. В связи с этим, как и другие исследователи, считаем целесообразным у пациентов с длительно существующими болями в животе либо другими проявлениями кишечной диспепсии, причину которых не представляется возможным установить в ходе рутинного обследования, проводить целенаправленное лабораторно-инструментальное обследование для исключения НЭО тонкой кишки [6].

Основным лабораторным маркером в диагностике НЭО является ХГ-А [17]. Вместе с тем установлено, что его чувствительность в выявлении заболевания существенно зависит от распространенности опухолевого процесса. У больных локализованными и местно-распространенными НЭО тонкой кишки информативность ХГ-А является недостаточной и не превышает 11%. Кроме того, среди пациентов генерализованными формами заболевания достоверное повышение ХГ-А установлено только у 59,3% обследованных. Диагностическая информативность серотонина и 5-ГИУК у больных локализованными и местно-распространенными НЭО составляет 45,5% и 20% соответственно, что позволяет считать их более информативными в выявлении опухолей на ранних стадиях заболевания. В случаях генерализованных НЭО тонкой кишки, а также у пациентов с КС чувствительность серотонина и 5-ГИУК является наибольшей и достигает 88% и 58,8% соответственно. Таким образом, оценка уровня нейроэндокринных опухолевых маркеров позволяет обоснованно судить о наличии НЭО тонкой кишки только у пациентов генерализованными формами заболевания, тогда как при локализованных и местно-распространенных опухолях их диагностическая информативность остается ограниченной.

Наибольшие трудности по-прежнему представляет инструментальная диагностика НЭО тонкой кишки, что обусловлено труднодоступностью данного отдела желудочно-кишечного тракта для визуальной оценки, а также небольшим размером опухолей, которые в 80-90% случаев не превышают 2,0 см [15]. По данным исследователей наибольшую информативность в выявлении НЭО тонкой кишки среди методов лучевой диагностики демонстрирует СКТ, чувствительность которой составляет от 50% до 85% [18]. Проведенное изучение применения СКТ в обследовании больных НЭО тонкой кишки позволило установить, что в выявлении непосредственно опухоли в тонкой кишке возможности диагностического метода не превышают 20%. Выявлено, что в обнаружении опухолевого конгломерата брыжейки, который определяется у

подавляющего числа больных генерализованными и местнораспространенными формами опухолей, информативность СКТ составляет 94,5%. Следовательно, полученные данные наряду с ограниченной доступностью ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE, а также видеокапсульной и баллонной энтероскопии, позволяют считать СКТ основным методом топической диагностики НЭО тонкой кишки.

У больных с обширным местным распространением опухолевого процесса, что часто наблюдается при местно-распространенных и генерализованных формах НЭО тонкой кишки, нередко возникает вопрос о резектабельности первичной опухоли. Основным методом лучевой диагностики, позволяющим оценить степень вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов, считается СКТ в режиме ангиографии [19]. Вместе с тем установлено, что при распространении опухолевого конгломерата на корень брыжейки тонкой кишки СКТ позволяет определить резектабельность опухолевого процесса в 69,2% наблюдений. Применение в таких случаях прямой АГ позволило нам на основании оценки особенностей ангиоархитектоники сосудов и степени их вовлечения в опухолевый процесс окончательно судить о возможности безопасной резекции тонкой кишки с удалением опухолевого конгломерата брыжейки.

Хирургический метод является основным в лечении больных локализованными и местно-распространенными НЭО тонкой кишки [20]. Вместе с тем, в отношении тактических подходов к лечению пациентов генерализованными формами заболевания мнения исследователей разнятся [15, 16]. Обоснованность полной циторедукции, включающей удаление первичной опухоли и всех установленных метастатических очагов, не вызывает сомнений [21]. Однако в случаях наличия нерезектабельных отдаленных метастазов целесообразность удаления первичной НЭО тонкой кишки признается не всеми учеными, в лечении таких пациентов ряд авторов отдают предпочтение системной и регионарной лекарственной терапии [22]. Проведенный нами сравнительный анализ выживаемости больных генерализованными формами заболевания показал преимущества обоснованной активной хирургической тактики лечения. В частности, установлено, что проведение циторедуктивного хирургического лечения либо удаления первичной опухоли позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость пациентов в 2 раза по сравнению с больными, которым проводилась только лекарственная терапия. В связи с этим считаем необходимым принимать решение о предпочтительной тактике лечения больных генерализованными НЭО тонкой кишки только после мультидисциплинарного обсуждения каждого случая с участием хирурга, владеющего резекционными вмешательствами на

печени, клинического онколога, специалиста по лучевой диагностике, интервенционного радиолога. Только такой комплексный подход к оценке заболевания позволит с учетом особенностей системного распространения опухолевого процесса, биологической степени злокачественности опухоли, соматического состояния пациента выбрать предпочтительную лечебную тактику, которая позволит улучшить результаты лечения и качество жизни больных генерализованными НЭО тонкой кишки.

Отдельного внимания заслуживает обсуждение особенностей технических приемов хирургического лечения больных НЭО тонкой кишки. Оперативное вмешательство у больных локализованными формами опухолей не представляют существенных технических сложностей. Однако при местно-распространенных и генерализованных опухолях оперирующий хирург зачастую сталкивается с изменениями в брюшной полости, которые при отсутствии определенного опыта и владения техническими приемами оперирования в данной анатомической области, заставляют отказаться от выполнения радикальной резекции тонкой кишки и ограничиться формированием дренирующего межкишечного анастомоза. В зарубежной и отечественной научной медицинской литературе вопросам хирургического лечения больных НЭО тонкой кишки посвящены немногочисленные публикации. Вместе с тем, наиболее сложные и представляющие непосредственный практический интерес технические особенности резекции тонкой кишки у больных НЭО тонкой кишки с обширным местным распространением и вовлечением в опухолевый процесс верхних брыжеечных сосудов нашли отражение в отдельных работах.

U. Ohrvall и соавт. предложили способ резекции НЭО тонкой кишки с метастатическим поражением брыжейки [23]. Авторы выполняют латеральную мобилизацию правой половины ободочной кишки и дистального отдела тонкой кишки с диссекцией корня брыжейки от забрюшинной клетчатки до уровня нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, где визуализируют верхние брыжеечные сосуды и определяют степень их вовлечения в опухоль. В случае выявления циркулярной инвазии верхних брыжеечных сосудов на уровне нижнего края поджелудочной железы опухолевый процесс признается нерезектабельным. Недостатком предложенного способа резекции НЭО является значительная травматичность в связи с широкой мобилизацией тонкой и толстой кишки, а также риск диссеминации опухолевых клеток вследствие манипуляции с опухолевым конгломератом брыжейки до перевязки питающих его сосудов.

Другой способ резекции местно-распространенных НЭО тонкой кишки был разработан А.

Pasquier и соавт. [24]. Особенность его заключается в первоначальной мобилизации печеночного изгиба и проксимальной трети поперечной ободочной кишки, а также двенадцатиперстной кишки по Кохеру с целью визуализации проксимальных отделов верхних брыжеечных сосудов и определения уровня их инвазии опухолью. Исследователи считают резектабельным опухолевый процесс в том случае, когда пересечение верхней брыжеечной артерии представляется возможным дистальнее первых 3-4 отходящих от её левой полуокружности тощекишечных артерий, которые необходимы для сохранения полноценного кровоснабжения остающейся части тонкой кишки. Преимуществом представленного способа резекции НЭО тонкой кишки по сравнению со способом U. Ohrvall и соавт. является первичный контроль над питающими опухоль сосудами, что повышает онкологическую радикальность оперативного вмешательства. Вместе с тем, его недостатком является техническая сложность выделения верхних брыжеечных сосудов в верхнем этаже брюшной полости, что не позволяет считать предложенный способ резекции тонкой кишки доступным для широкого практического применения.

В связи с ограниченным опытом лечения больных НЭО большинством лечебных учреждений в отечественной научной медицинской литературе отсутствуют разработанные технические способы, позволяющие безопасно и эффективно с онкологических и функциональных позиций выполнить резекцию тонкой кишки при местно-распространенном опухолевом процессе с инвазией верхних брыжеечных сосудов.

Предложенные нами технические приемы резекции тонкой кишки, заключающиеся в первоначальном осуществлении сосудистого контроля и последующей футлярной диссекцией опухолевых тканей брыжейки, в полной мере соответствуют онкологическим принципам оперирования. Подобные технические решения позволяют выполнять радикальную резекцию тонкой кишки с удалением опухолевого конгломерата корня брыжейки без существенного ущерба для функционального состояния желудочно-кишечного тракта в отдаленном периоде после хирургического лечения. Кроме того, удаление первичной НЭО и метастатических тканей в брыжейке тонкой кишки позволяет эффективно профилактировать развитие жизнеугрожающих хирургических осложнений опухолевого процесса, которые возникают у более 14% больных, что приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика НЭО тонкой кишки представляет объективные трудности, обуслов-

ленные особенностями их клинического течения, что приводит к выявлению заболевания более чем у половины больных на стадии диссеминации онкологического процесса. Оценка нейроэндокринных опухолевых маркёров при локализованных опухолях не обладает достаточной информативностью, тогда как в большинстве случаев позволяет обоснованно судить о наличии заболевания у пациентов с генерализованным онкологическим процессом. Наибольшую информативность в диагностике НЭО тонкой кишки демонстрирует СКТ, чувствительность которой в визуализации опухоли составляет 20%, опухолевого конгломерата брыжейки – 94,2%. При дооперационном обследовании больных НЭО тонкой кишки с обширным местным распространением достоверно оценить резектабельность опухолевого процесса позволяет сочетанное применение СКТ и прямой ангиографии. Хирургический метод является основным в лечении больных НЭО тонкой кишки на всех стадиях заболевания. Предложенные технические приемы оперативного вмешательства у пациентов местно-распространенными и генерализованными НЭО позволяют выполнять радикальную резекцию тонкой кишки с удалением опухолевого конгломерата корня брыжейки без существенного ущерба для функционального состояния желудочно-кишечного тракта, обеспечивают увеличение продолжительности и качества жизни оперированных больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Mocellin S., Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n=25 531). *Ann. Oncol.* 2013;24(12):3040-3044. doi: 10.1093/annonc/mdt377.
2. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
3. Huguet I., Grossman A. B., O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;104(2):105-111. doi:10.1159/000441897.
4. Barsouk A., Rawla P., Barsouk A., Thandra K. C. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. *Med. Sci. (Basel).* 2019;7(3):E46. doi: 10.3390/medsci7030046.
5. Hallet J., Law C. H., Cukier M., Saskin R., Liu N., Singh S. Exploring the rising incidence of

- neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589-597. doi:10.1002/cncr.29099.
6. Watzka F.M., Fottner C., Miederer M., Weber M.M., Schad A., Lang H., Musholt T.J. Surgical Treatment of NEN of Small Bowel: A Retrospective Analysis. *World J. Surg.* 2016; 40(3): 749-758. doi:10.1007/s00268-016-3432-2.
  7. Fata C. R., Gonzalez R. S., Liu E., Cates J. M., Shi C. Mesenteric Tumor Deposits in Midgut Small Intestinal Neuroendocrine Tumors Are a Stronger Indicator Than Lymph Node Metastasis for Liver Metastasis and Poor Prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41(1):128-133. doi: 10.1097/PAS.0000000000000751.
  8. Blažević A., Hofland J., Hofland L. J., Feelders R. A., de Herder W. W. Small intestinal neuroendocrine tumours and fibrosis: an entangled conundrum. *Endocr. Relat. Cancer*. 2018;25(3):115-130. doi:10.1530/ERC-17-0380.
  9. Mantzoros I., Savvala N. A., Ioannidis O., Parpoudi S., Loutzidou L., Kyriakidou D., Cheva A., Intzos V., Tsalis K. Midgut neuroendocrine tumor presenting with acute intestinal ischemia. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(45):8090-8096. doi:10.3748/wjg.v23.i45.8090.
  10. Moris D., Ntanasis-Stathopoulos I., Tsilimigras D. I., Vagios S., Karamitros A., Karaolanis G., Griniatsos J., Papalampros A., Papaconstantinou I., Glantzounis G. K., Spartalis E., Blazer D. G., Felekouras E. Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res.* 2018;38(3):1267-1278. doi:10.21873/anticancer.12349.
  11. Citterio D., Pusceddu S., Facciorusso A., Coppa J., Milione M., Buzzoni R., Bongini M., deBraud F., Mazzaferro V. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017;43(2):380-387. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.031.
  12. Strosberg J. R., Halfdanarson T. R., Bellizzi A. M., Chan J. A., Dillon J. S., Heaney A. P., Kunz P. L., O'Dorisio T. M., Salem R., Segelov E., Howe J.R., Pommier R. F., Brendtro K., Bashir M. A., Singh S., Soulen M. C., Tang L., Zacks J. S., Yao J. C., Bergsland E. K. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017;46(6):707-714. doi: 10.1097/MPA.0000000000000850.
  13. Farley H. A., Pommier R. F. Surgical Treatment of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016;30(1):49-61. doi:10.1016/j.hoc.2015.09.001.
  14. Lardière-Deguelte S., de Mestier L., Appéré F., Vullierme M. P., Zappa M., Hoeffel C., Noaves M., Brixi H., Hentic O., Ruszniewski P., Cadiot G., Panis Y., Kianmanesh R. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*. 2016;103(5): 552-559. doi:10.1159/000441423.
  15. Scott A.T., Howe J.R. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2020;29(2):223-241. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.006.
  16. Larouche V., Akirov A., Alshehri S., Ezzat S. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1395. doi: 10.3390/cancers11091395.
  17. Oberg K., Modlin I. M., De Herder W., Pavel M., Klimstra D., Frilling A., Metz D. C., Heaney A., Kwekkeboom D., Strosberg J., Meyer T., Moss S. F., Washington K., Wolin E., Liu E., Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):435-446. doi:10.1016/S1470-2045(15)00186-2.
  18. Sundin A., Arnold R., Baudin E., Cwikla J. B., Eriksson B., Fanti S., Fazio N., Giammarile F., Hicks R. J., Kjaer A., Krenning E., Kwekkeboom D., Lombard-Bohas C., O'Connor J. M., O'Toole D., Rockall A., Wiedenmann B., Valle J. W., Vullierme M. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-244. doi:10.1159/000471879.
  19. Granata V., Fusco R., Setola S. V., Castalgidone E. L. D., Camera L., Tafuto S., Avallone A., Belli A., Incollingo P., Palaia R., Izzo F., Petrillo A. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the radiologist's challenge. *Radiol. Oncol.* 2019;53(4):373-387. doi:10.2478/raon-2019-0040.
  20. Partelli S., Bartsch D. K., Capdevila J., Chen J., Knigge U., Niederle B., Nieveen van Dijkum E. J. M., Pape U. F., Pascher A., Ramage J., Reed N., Ruszniewski P., Scoazec J. Y., Toumpanakis C., Kianmanesh R., Falconi M. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-265. doi:10.1159/000464292.
  21. Frilling A., Modlin I. M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R., Kwekkeboom D., Lau W. Y., Klersy C., Vilgrain V., Davidson B., Siegler M., Caplin M., Solcia E., Schilsky R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):8-21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
  22. Daskalakis K., Tsolakis A.V. Upfront surgery of small intestinal neuroendocrine tumors. Time to reconsider? *World J Gastroenterol.* 2018;24(29):3201-3203. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3201.

23. Ohrvall U., Eriksson B., Juhlin C., Karacagil S., Rastad J., Hellman P., Akerström G. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J. Surg.* 2000; 24(11):1402-1408. doi:10.1007/s002680010232.

24. Pasquer A., Walter T., Hervieu V., Forestier J., Scoazec J. Y., Lombard-Bohas C., Poncet G. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;S3:742-749. doi:10.1245/s10434-015-4620-2.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Макаров И. В., Карпова Д. О., Иванов А. Ю., Капитонова С. А.

Кафедра хирургических болезней № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО СамГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО СамГМУ, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

**For correspondence:** Makarov Igor Valerievich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru.

### Information about authors:

**Makarov I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>.

**Karpova D. O.**, <http://orcid.org/0000-0003-2913-5876>

**Ivanov A. Yu.**, <http://orcid.org/0000-0003-4966-9832>

**Kapitonova S. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-7125-8506>

### РЕЗЮМЕ

Увеличение продолжительности жизни пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, напрямую связано с увеличением количества пациентов с вторичным (ВГПТ) и третичный гиперпаратиреозом (ТГПТ). Основным методом лечения ВГПТ и ТГПТ – хирургический. При этом улучшение качества жизни данной категории пациентов и является одной из основных целей хирургического вмешательства.

Оценить изменения качества жизни пациентов с ТГПТ, находящихся на программном гемодиализе после хирургического лечения.

Проведено анкетирование 60 пациентов с ТГПТ до и после операции с помощью опросника Short Form-36 (SF-36). В анкетировании приняло участие 35 женщин (58%) и 25 мужчин (42%). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Office Excel и программы Statistic 7 с использованием статистических методов

При анализе результатов анкетирования, можно отметить, что показатели качества жизни после операции были значительно выше значений до операции. Наибольший прирост отмечался при оценке показателей, относящихся к психическому компоненту здоровья – на 27,4%; физический компонент здоровья увеличился на 13,8%. При этом среднее значения шкалы физического функционирования увеличилось на 30,2%, ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием – на 75%, а обусловленного эмоциональным состоянием, – на 100%, интенсивность боли – на 58%. Показатель жизненной активности вырос в 2 раза. Отмечена выраженная корреляционная взаимосвязь между уровнями паратиреоидного гормона ( $r = 0,81$ , при  $p = 0,0002$ ), ионизированного кальция ( $r = 0,56$ , при  $p = 0,003$ ) и шкал физического функционирования до и после операции.

**Ключевые слова:** третичный гиперпаратиреоз; хирургическое лечение; качество жизни.

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM AFTER OPERATIVE TREATMENT

Makarov I. V., Karpova D. O., Ivanov A. Yu., Kapitonova S. A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

### SUMMARY

An increase in the life expectancy of patients undergoing renal replacement therapy is directly related to an increase in the number of patients with secondary (SHPT) and tertiary hyperparathyroidism (THPT). The main treatment for secondary and tertiary hyperparathyroidism is surgical. Moreover, improving the quality of life of this category of patients is one of the main purpose of surgical intervention.

The purpose is to evaluate changes in the quality of life of patients with tertiary hyperparathyroidism who are on program hemodialysis after surgical treatment.

Materials and methods. A survey of 60 patients with THPT was carried out before and after surgery using the Short Form-36 questionnaire (SF-36). The survey was attended by 35 women (58%) and 25 men (42%). Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Office Excel and the program Statistic 7.

When analyzing the results of the survey, it can be noted that the indicators of quality of life after surgery were significantly higher than the values before surgery. The greatest increase was observed in the assessment of indicators related to the mental component of health - by 27.4%; physical component of health increased by 13.8%. At the same time, the average value of the scale of physical functioning increased by 30.2%, role-based functioning, due to physical condition - by 75%, and due to emotional state - by 100%, pain intensity - by 58%. The indicator of vital activity increased by 2 times. A pronounced correlation was observed between the levels of parathyroid hormone ( $r = 0.81$ , at  $p = 0.0002$ ), ionized calcium ( $r = 0.56$ , at  $p = 0.003$ ) and scales of physical functioning before and after the operation.

**Key words:** tertiary hyperparathyroidism; surgical treatment; quality of life.

В современных реалиях наблюдается значительное увеличение числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), что, несомненно, связано и с совершенствованием диализной помощи и, соответственно, с увеличением продолжительности их жизни. По данным Регистра Российского диализного общества в 2007 году различные виды ЗПТ получало более 20 тысяч человек. Ежегодный прирост пациентов с данной патологией составляет около 10,5%, при этом средний возраст составляет, как правило, от 47 до 50 лет. Всё это повлекло за собой увеличение количества пациентов с вторичным (ВГПТ) и третичным гиперпаратиреозом (ТГПТ). Связь между хронической почечной недостаточностью (ХПН) и гиперплазией околощитовидных желёз (ОЩЖ) с развитием ВГПТ и ТГПТ была установлена ещё в 1934 году F. Albright и соавторами, при этом многими авторами было доказано, что изменения в ОЩЖ возникают ещё на ранних стадиях развития хронической болезни почек (ХБП) [1-6].

Возникающая при ХБП гиперфосфатемия, дисфункция кальций-чувствительных рецепторов ОЩЖ, уменьшение всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемия, увеличение синтеза ПТГ, гипертрофия клеток ОЩЖ с развитием ВГПТ, а затем формирование автономно функционирующих ОЩЖ с их трансформацией в аденомы – вот краткий механизм формирования ТГПТ у пациентов с ХБП [7; 8].

Одним из адекватных методов лечения таких пациентов является удаление всех изменённых ОЩЖ или удаление с аутотрансплантацией части одной из них [9]. Безусловно, важным итогом оперативного вмешательства является качество жизни пациентов [10]. Этому аспекту и посвящено данное исследование.

Цель исследования: оценить изменения качества жизни пациентов с ТГПТ, находящихся на программном гемодиализе после хирургического лечения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки изменения качества жизни прооперированных пациентов использовали опросник SF-36 [7].

Проведено анкетирование 60 пациентов с ТГПТ, прооперированных с 2012 по 2019 годы. Анкетирование проводили дважды: до и после операции, в период от 6 до 12 месяцев. Среди анкетированных было 35 (58%) женщин и 25 (42%) мужчин. Средний возраст составил  $52,31 \pm 10,73$  лет. Среди заболеваний почек у наблюдаемых пациентов хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз выявлен у 26 человек (43%), хронический интерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз – у 12 человек (20%), поликистоз почек – у 12

(20%), тубулоинтерстициальный пиелонефрит с исходом в нефросклероз – у 7 (12%), диабетическая нефропатия – у 3 (5%).

Пациентам выполняли следующий объём хирургических вмешательств: тотальная паратиреоидэктомия – 38 пациентам, удаление 3-х аденом ОЩЖ – 14, 8 пациентам – тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ в мышцы предплечья. 25 пациентам (42%) выполняли симультанные операции с различным объёмом резекций щитовидной железы.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Office Excel и программы Statistic 7 с помощью таких методов анализа статистических данных, как: группировка, выборка, корреляционный анализ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Для каждой исследуемой шкалы было рассчитано среднее арифметическое по результатам проведенного нами анкетирования среди всех 60 пациентов. Если сравнивать результаты, полученные в ходе анкетирования до и после операции, можно отметить, что значения после операции были значительно больше значений до операции. Это указывает на улучшение качества жизни во всех сферах (табл.1).

Так, средние значения шкалы «физическое функционирование» (PF) увеличилось с 5,6% до 35,8% – на 30,2%, «ролевое функционирование» (RP), обусловленное физическим состоянием с 0% до 75% – на 75%. Увеличение показателей данных значений указывает на то, что физическая активность анкетированных пациентов, в том числе и повседневная, значительно возросла в послеоперационный период. Действительно, до операции все пациенты предъявляли жалобы на шаткость, слабость походки, боли в костях и суставах. Многим из них было трудно самостоятельно передвигаться, некоторые использовали трости. После операции все отмечали улучшение своего самочувствия и уменьшение, а порой и исчезновение вышеперечисленных состояний.

Так же изменения произошли в значениях шкалы «интенсивность боли» (BR), до операции данный показатель был равен 42%, после операции – 100% (на 58%). Это указывает на то, что болевые ощущения практически полностью были купированы и не ограничивали активность пациентов.

Изменения шкалы оценки здоровья претерпели не такие большие изменения, как в предыдущих случаях (на 35%), что мы связываем с имеющимися сопутствующими заболеваниями, которые наблюдались у наших пациентов. Показатель жизненной активности пациентов вырос ровно в 2 раза. Это указывает на то, что пациенты после операции стали чувствовать себя более энергично.

Таблица 1

## Значение шкал по данным анкетирования пациентов до и после операции

Название шкал	До операции, %	После операции, %	Статистическая значимость отличий
PF	5,6 ±2,6	35,8 ±5,2	p=0,004
RP	0	75±7,3	p=0,0003
BP	42 ±7,2	100±2,1	p=0,003
GH	45 ±15,9	80±5,4	p=0,004
VT	40 ±3,1	80±6,7	p=0,004
SF	62,5 ±5,2	87,5±4,5	p=0,005
RE	0	100±9,3	p=0,0003
MH	48 ±8,1	68±4,5	p=0,005

Изменение показателя шкалы «социальное функционирование» (SF) увеличилось с 62,5% до 87,5 – на 23%, что также свидетельствует о том, что физическое и эмоциональное состояние пациентов стало меньше ограничивать их социальную активность.

Шкала ролевого функционирования, обусловленная эмоциональным состоянием (RE), претерпела самые большие изменения – увеличилась на 100%. Это, возможно, связано не только с исходным состоянием пациентов, но и с их переживаниями перед предстоящей операцией.

Последняя шкала, «психическое здоровье» (MH), увеличилась в среднем на 28%. Её увеличение мы также связываем с улучшением психологического настроения после лечения и уменьшением депрессивных переживаний пациентов.

Нами были рассчитаны суммарные физический и психический компоненты здоровья. До операции физический компонент здоровья составил 31,1%, после 44,9% – увеличился на 13,8%. Психический компонент здоровья до операции составил 27,3%, а после операции 54,7% – увеличился на 27,4%.

Как сказано выше, всем пациентам было проведено исследование ПТГ и ионизированного кальция до и после оперативного лечения. Медиана уровня ПТГ у пациентов до операции составила 1579±791,6 пг/мл, а медиана ионизированного кальция до лечения 1,25 ±0,43 ммоль/л. Средние значения данных показателей после операции составили 186,2±42,9 пг/мл и 0,92±0,15 ммоль/л соответственно (табл. 2)

Таблица 2

## Показатели ПТГ и ионизированного кальция до и после операции

Паратиреоидный гормон (ПТГ), пг/мл		Ионизированный кальций, ммоль/л	
До операции	После операции	До операции	После операции
1579±791,6	186,2±42,9	1,25 ±0,43	0,92±0,15

Нами была получена сильная корреляция ( $r = 0,81$ , при  $p = 0,0002$ ) между показателями ПТГ до операции и значением шкалы «физическое функционирование» до операции. Это ещё раз указывает на зависимость выраженности клинических проявлений ТГПТ от уровня ПТГ: чем выше ПТГ, тем хуже физическое состояние пациента, тем более они ограничены в своих физических возможностях. Подобную взаимосвязь наблюдали также и между значениями ионизированного кальция и «физическим функционированием» до операции ( $r = 0,56$ , при  $p = 0,003$ ).

Между показателями уровня ПТГ и значения шкалы физического функционирования после операции также наблюдали сильную корреляцию ( $r=0,74$ , при  $p=0,00001$ ). Подобная тенденция на-

блюдалась и между значением ионизированного кальция и значениями шкалы физического функционирования ( $r=0,62$ , при  $p = 0,0002$ ) после операции. Это также указывает на положительный эффект оперативного вмешательства в данной сфере.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Качество жизни является одним из важнейших показателей эффективности проведенного лечения. Мы наблюдали улучшение качества жизни у всех анкетированных пациентов с ТГПТ после оперативного лечения. Со стороны физического компонента данный эффект, несомненно, связан с уменьшением уровня ПТГ и ионизированного кальция в крови. Это доказывают выявленные нами выраженные корреляционные связи между данными

показателями и полученными значениями шкал физического функционирования до и после операции. Кроме физического компонента здоровья возросли показатели и психического компонента здоровья, что так же указывает на улучшение качества жизни пациентов. Конечно, данное изменение связано с расширением двигательных функций пациентов и повышением уровня эмоционального фона. Безусловно, для детализации изучения факторов, влияющих на качество жизни, необходимо продолжить исследования изменений этих показателей в более отдаленный период и в зависимости от объема выполненной операции.

#### ВЫВОДЫ

1. Качество жизни пациентов с ТГПТ после операции значительно выше, чем до оперативного вмешательства. Наибольшее увеличение отмечалось при оценке показателей психического компонента здоровья – на 27,4%, физический компонент здоровья увеличился на 13,8%.

2. После хирургического лечения среднее значения шкалы физического функционирования увеличилось на 30,2%, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – на 75%, обусловленного эмоциональным состоянием – на 100%. Показатель интенсивности боли увеличился на 58%, а жизненной активности – в 2 раза.

3. Отмечена выраженная корреляционная взаимосвязь между уровнями паратиреоидного гормона, ионизированного кальция и шкал физического функционирования до и после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Томилина Н. А., Бикбов Б. Т. Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (По данным регистра Российского диализного общества). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(1):35-58. doi:10.15825/1995-1191-2015-1-35-58

2. Богомолов Н. И., Пахальчук Л. П., Прохоров И. Б. Клиника и результаты лечения больных с вторичным гиперпаратиреозом. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2014;173(6):50-54. doi:10.24884/0042-4625-2014-173-6-50-51.

3. Писаренко А. М., Демидчук Ю. Е., Ильинчук О. В., Хрыщанович В. Я., Козловская А. Н., Кенденкова О. И., Балашова Д. Г. Результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза с применением паращитовидной аутоотрансплантации. Новости хирургии. 2014;22(5):582-587. doi:10.18484/2305-0047.2014.5.582.

4. Ермоленко В. М., Волгина Г. В., Добронравов В. А., Рожинская Л. Я., Смирнов А. В., Томилина Н. А., Шостка Г. Д., Анашкин В. А., Андрусев А. М., Волков М. М., Герасимчук Р. П., Земченко А. Ю., Дюбанова Г. А., Строков А. Г., Шилов В. Ю. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2011;13(1):33-51.

5. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

6. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). Kidney Int. Suppl. 2009;113:1-130.

7. Рожинская Л. Л., Егшатын Л. В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезнью почек на заместительной терапии (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии. 2010;2:18-21.

8. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2013;16(1):89-115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.

9. Хращанович В. Я., Третьяк С. И., Кондратович В. А., Писаренко А. М., Комиссаров К. С. Аутоотрансплантация паращитовидных желёз как метод профилактики гипопаратиреоза. Новости хирургии. 2011;19(6):106-114. doi :10.15825/1995-1191-2011-4-60-65.

10. Амирджанова В. И., Горячев Д. В., Коршунов Н. И., Ребров А. П. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. Научно-практическая ревматология. 2008;1:36-48. doi:10.14412/1995-4484-2008-852

#### REFERENCES

1. Tomilina N, Bikbov B. Renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Russian Federation, 1998-2011 (Report of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy). Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2015;17(1):35-58. (In Russ). doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58.

2. Bogomolov N, Pakhalchuk L, Prokhorov I. Clinic and results of treatment of patients with secondary hyperparathyroidism. Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova. 2014;173(6):50-54. (In Russ). doi: 10.24884/0042-4625-2014-173-6-50-51.

3. Pisarenko A, Demidchuk Yu, Ilyinchik O, Khryshchanovich V, Kozlovskaya A, Balashova D. The results of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism using parathyroid autotransplantation. Novosti hirurgii. 2014;22(5):582-587. (In Russ.). doi:10.18484/2305-0047.2014.5.582.

4. Ermolenko V, Volgina G, Dobronravov V, Rozhinskaya L, Smirnov A, Tomilina N, Shostka G, Anashkin B, Andrusev A, Volkov M, Gerasimchuk R, Zemchenko A, Dubanova G, Stokov A, Shilov V. National guidelines for mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Nefrologija i dializ.* 2011;13(1):33-51. (In Russ.).
5. Endocrinology. National guidelines. Short issue. M.: GJeOTAR-Media, 2013. (In Russ).
6. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2009;113:1-130.
7. Rozhinskaya L, Yegshatyan L. Pathology of the skeletal system in secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage chronic kidney disease on replacement therapy (literature review). *Osteoporoz i osteopatii.* 2010; 2:18-21. (In Russ.).
8. Smirnov A, Shilov E, Dobronravov V, Kayukov I, Bobkova I, Shvetsov M., Tsygin A, Shutov A. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologija.* 2013;16(1):89-115. (In Russ). doi:10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
9. Khrashchanovich V, Tretyak S, Kondratovich V, Pisarenko A, Komissarov K. Autotransplantation of parathyroid glands as a method of prevention of hypoparathyroidism. *Novosti hirurgii.* 2011;19(6):106-114. doi :10.15825/1995-1191-2011-4-60-65.
- 10 Amirjanova V, Goryachev D, Korshunov N, Rebrov A. Population indicators of quality of life according to the questionnaire SF-36. *Naučno-praktičeskaja revmatologija.* 2008; 1: 36-48. (In Russ). doi:10.14412/1995-4484-2008-852

## СПОСОБ ВЕРИФИКАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Макаров И. В., Прокофьева Н. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: makarov-samgtmu@yandex.ru

**For correspondence:** Makarov Igor Valerievich, MD, Head of the department of Surgical Diseases №1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgtmu@yandex.ru

**Information about authors:**

**Makarov I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>.

**Prokofieva N. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

## РЕЗЮМЕ

Предложен способ интегральной биохимической диагностики первичного гиперпаратиреоза для получения достоверных сведений о функциональном состоянии околощитовидных желез, позволяющий оценить изменения фосфорно-кальциевого обмена, прогнозировать наличие или отсутствие первичного гиперпаратиреоза, а также выполнять контроль за течением патологического процесса и эффективностью проведенного лечения. Для определения единого интегрального показателя, определяли соотношение значений кальция и фосфора к паратгормону.

Измерения выполняли у обследуемых практически здоровых людей, не страдающих эндокринной патологией (19 человек) и в группе больных с первичным гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения (19 человек). Проводили сравнительную характеристику полученных результатов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и людей, не страдающих патологией околощитовидных желез (здоровые добровольцы).

Выявили, что значения ИПГПТ  $\geq 2,46$  является критерием отсутствия патологии околощитовидных желез. Значения ИПГПТ  $\leq 2,46$  достоверно свидетельствовало о наличии первичного гиперпаратиреоза.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз; биохимическая диагностика; хирургическое лечение

## METHOD OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM VERIFICATION

Makarov I. V., Prokofieva N. A.

Federal State Budget Educational Institution «Samara State Medical University», Samara, Russia

## SUMMARY

A method is proposed for the integral biochemical diagnostic of primary hyperparathyroidism to obtain reliable information about the functional state of the parathyroid glands, which allows one to assess changes in phosphorus-calcium metabolism, to predict the presence or absence of primary hyperparathyroidism, and also to control the pathological process and the effectiveness of the treatment. To determine a single integral indicator - the index of primary hyperparathyroidism (IPHPT), the ratio of calcium and phosphorus to parathyroid hormone was determined.

Measurements were performed in volunteers who don't suffer from any endocrine pathology (19 patients) and in the group of patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment (19 patients). As a result of the study, it was found that the value of IPHPT  $\leq 2.46$  reliably indicates the presence of primary hyperparathyroidism, and the value of IPHPT  $> 2.46$  is a measure for the absence of the parathyroid glands pathology.

Thus, the proposed method for the integral biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism could be a reliable quantification technique of the parathyroid glands function, allowing the assessing changes in phosphorus-calcium metabolism, to predict the presence or absence of primary hyperparathyroidism, and also to be used as an objective measure for the effectiveness of the treatment.

**Key words:** primary hyperparathyroidism; biochemical diagnostics; surgical treatment

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание эндокринной системы, обусловленное избыточной продукцией паратгормона (ПТГ) вследствие первичной патологии одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ) и характеризующееся выраженным нарушением кальций-фосфорного гомеостаза [1-4; 9].

Уровень кальция в крови считается главным фактором, контролирующим секрецию ПТГ, ко-

торый стимулирует реабсорбцию ионов кальция и одновременно ингибирует реабсорбцию ионов фосфора [5; 6].

ПГПТ является основной причиной гиперкальциемии, обуславливающий более 80% всех случаев повышения кальция в крови [5; 6; 7].

В виду многосимптомной клинической картины проявления ПГПТ и безальтернативности хирургического лечения большое значение отводит-

ся лабораторной диагностике [8; 9; 10]. Согласно Клиническим рекомендациям по ПГПТ, именно лабораторная диагностика является основой своевременной диагностики ПГПТ и максимального выявления заболевания в популяции. Ключевым критерием лабораторного диагноза ПГПТ является выявление повышенного уровня паратгормона и повышенного уровня кальция в плазме крови [1; 2; 4]. К числу первоочередных дополнительных критериев диагностики ПГПТ относится оценка уровня фосфора в крови. Для ПГПТ характерно уменьшение этого показателя до нижней границы нормы или ниже ее при тяжелой гиперкальциемии за счет фосфатурического действия ПТГ [1; 2].

Единственным коэффициентом, отражающим степень биохимических нарушений при ПГПТ является фосфорно-кальциевое соотношение, отражающее изменение этих показателей, находящиеся в обратной зависимости, при этом референсные показатели нормы находятся в пределах 1,1-1,5. Недостатками данного коэффициента является то, что наряду с исследованием кальция и фосфора не затрагивается важнейший лабораторный показатель функционирования околощитовидных желез – ПТГ и не производится оценка одновременно трех важнейших лабораторных показателей, что делает затруднительным комплексную оценку функции околощитовидных желез.

Цель исследования - разработка способа интегральной верификации ПГПТ для получения достоверных сведений о функциональном состоянии ОЩЖ, а также контроля за эффективностью проведенного лечения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретро- и проспективное исследование 52 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, оперированных в хирургическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД» – Медицина» города Самара. Количество женщин составило 83% (43 человека), количество мужчин – 17% (9 пациентов). Возраст больных варьировался от 23 до 85 лет. Из этой группы больных методом случайной выборки были отобраны 19 пациентов, которые составили первую группу наблюдаемых. Вторую группу, также 19 человек, составили не страдающие патологией ОЩЖ молодые люди в возрасте от 19 до 22 лет. В первой группе пациентов женщин было 17 человек, мужчин – 2. Во второй группе также было 17 женщин и 2 мужчин.

На этапе предоперационной диагностики и в послеоперационном периоде пациентам первой группы выполнялось исследование уровня ПТГ, общего и ионизированного кальция, уровня фосфора крови. Из инструментальных методов применяли УЗИ, сцинтиграфию и, при необходимости, МРТ органов шеи. В группе здоровых доброволь-

цев проведены аналогичные лабораторные исследования и УЗИ щитовидной и ОЩЖ.

Для определения единого интегрального показателя биохимической диагностики ПГПТ ( $I_{\text{ПГПТ}}$ ), определяли соотношение кальция и фосфора к ПТГ по нижеприведенной формуле (приоритетная справка №2020110388 от 10.03.2020 г.):

$$I_{\text{ПГПТ}} = \frac{\text{Са}_{\text{общ}} \times \text{Р}}{\text{ПТГ}} \times 100$$

, где Саобщ. - уровень общего кальция в плазме крови, ммоль/л; Р - уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л; ПТГ - уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл;

Указанные измерения, как было сказано выше, выполняли у пациентов с ПГПТ (до и после хирургического лечения) и у практически здоровых людей, не страдающих эндокринной патологией.

Для обследуемых групп применялся метод вариационной статистики. Сравнение двух выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента и сравнения доверительных интервалов. Анализ числа наблюдений был проведен с учетом 95% уровня достоверности. Значимыми считались результаты, если вероятность случайности  $p < 0,05$ , что при малых выборках является критерием достаточной надежности результатов исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении  $I_{\text{ПГПТ}}$  у 19 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ были получены значения от 0,34 до 2,46, в среднем  $1,53 \pm 0,61$ . В результате обследования 19 здоровых добровольцев было выявлено, что все значения  $I_{\text{ПГПТ}}$  были больше 2,46 (от 3,35 до 9,5). Таким образом, при значении  $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$  можно было достоверно судить о наличии у обследуемого ПГПТ, а при значении  $I_{\text{ПГПТ}} > 2,46$  – об отсутствии патологии ОЩЖ. При этом среднее значение  $I_{\text{ПГПТ}}$  у пациентов после операции было достоверно больше 2,46 и составило  $3,93 \pm 1,7$  (табл.1).

Пример 1. Доброволец У, 22 года. Жалоб, в том числе и специфичных для ПГПТ, не предъявлял. По данным УЗИ органов шеи патологии щитовидной железы и ОЩЖ не выявлено. ПТГ был равен 43,22 пг/мл, Саобщ – 1,23 ммоль/л, Р – 1,19 ммоль/л. По результатам лабораторных исследований был произведен расчет индекса ПГПТ по предложенной формуле, ПГПТ составил 3,35, что соответствовало критериям предложенного показателя, который мы отнесли к референсным показателям нормы.

Пример 2. Пациентка Д., 63 лет. Проходила лечение в хирургическом отделении с 14.05.2019 г. по 21.05.2019 г. диагнозом: «ПГПТ, смешанная форма. Аденома околощитовидной железы». Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, утомляемость, быструю смену настроения, сухость кож-

Таблица 1

**Значения интегрального показателя биохимической оценки у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев**

Показатель	Пациенты с ПГПТ (первая группа)		Здоровые добровольцы (вторая группа) ПГПТ	Статистическая значимость отличий
	До операции (ИПГПТ 1)	1-е сутки после операции (ИПГПТ 2)		
ИПГПТ	1,53±0,61*	3,93±1,7	5,7±1,99*	p<0,05

Примечание: \*р – вероятность статистических отличий значений ИПГПТ между группами

ных покровов, боли в мышцах, костях и крупных суставах, повышение АД. Из анамнеза: пациентка страдала мочекаменной болезнью в течение 7 лет, трижды лечилась в урологическом отделении, наблюдается у гастроэнтеролога по поводу хронического панкреатита. В 2013 году выполнена холецистэктомия по поводу ЖКБ. При обследовании выявлено повышение уровня Саобщ. до 2,87 ммоль/л, ПТГ – до 195 пг/мл; снижение фосфора до 0,76 ммоль/л. При расчете, ИПГПТ составил 1,12. Было выполнено УЗИ щитовидной и ОЩЖ, в результате которого обнаружена аденома ОЩЖ в области нижнего полюса правой доли щитовидной железы. 15.05.2019 г. пациентке выполнено удаление аденомы ОЩЖ. После операции (1 сутки) получены следующие значения: ПТГ – 30,7 пг/мл, Саобщ. – 2,13 ммоль/л, P – 0,99 ммоль/л. После операции ИПГПТ составил 6,9, что соответствовало определенным нами референсным показателям нормы. Через 6 месяцев пациентка вновь обследована: ПТГ – 47,9 пг/мл, Саобщ. – 2,37 ммоль/л, P – 1,09 ммоль/л; ИПГПТ составил 5,4, что подтверждало отсутствие патологии со стороны ОЩЖ и соответствовало определенным нами референсным значениям нормы. На контрольном УЗИ-исследовании органов шеи патологии со стороны ОЩЖ не выявлено.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемый способ интегральной верификации ПГПТ позволяет достоверно прогнозировать наличие данной патологии, основываясь на трех основных лабораторных биохимических показателях, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен, что дает возможность использовать данный метод в качестве достоверного способа диагностики ПГПТ, в том числе и при проведении профилактических осмотров среди разных групп населения. Безусловно, значения ИПГПТ должны подкрепляться соответствующей клинической картиной и данными инструментальных методов исследований. Тем не менее, в силу доступности, простоты, неинвазивности и информативности ИПГПТ может широко использоваться для этих целей, как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара. Данный метод может служить также

способом количественной оценки эффективности проведенного лечения как в раннем, так и в отдаленном периодах у этой категории пациентов.

#### ВЫВОДЫ

1. Способ интегральной верификации ПГПТ является достоверным методом количественной оценки функции околощитовидных желез, позволяющим оценить изменения фосфорно-кальциевого обмена.
2. ИПГПТ может служить объективным критерием эффективности проведенного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Еремкина А. К., Егшатын Л. В., Мамедова Е. О., Крупинова Ю. А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;6:40-77. doi:10.14341/probl201662640-77
2. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2019. [Электронный ресурс]. [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pgpt\\_09.12.2019.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pgpt_09.12.2019.pdf). Ссылка активна на 01.06.2020.
3. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. Проблемы эндокринологии. 2018;64(3):163-169. doi:10.14341/probl9399.
4. Khan A. A., Hanley D. A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J. E. M. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2016;28(1):1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2
5. Walsh J., Gittoes N., Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in

adult patients. *Endocrine Connections*. 2016. Sep; 5(5): G9–G11. doi: 10.1530/EC-16-0055

6. Catalano A., Chilà D., Bellone F., Nicocia G., Martino G., Loddo I., Morabito N., Benvenega S., Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018; May 29;13:9-13. doi:10.1016/j.jcte.2018.05.004.

7. Bilezikian J. P., Silva B. C., Cusano N. E. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3:42-50. doi: 10.1016/j.coemr.2018.03.003

8. Cakir B., Polat S. B., Kilic M., Ozdemir D., Aydin C. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):537-544. doi: 10.1590/2359-39970000002244.

9. Assadipour Y., Zhou H., Kuo E., Haigh P. I., Adams A. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104. doi:10.1016/j.surg.2018.04.088.

10. Lucia F. De, Minisola S., Romagnoli E., Pepe J., Cipriani C., Scillitani A., Parikh N., Rao D. S. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123–126. doi.org10.3275

#### REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kusnezov N. S., Pigarova E.A., Voronkova I. A., Lipatenkova A. K., Egshatyan L. V., Mamedova E. O., Krupinova Yu. A. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy jendokrinologii*. 2016;6:40-77. (In Russ) doi: 10.14341/probl201662640-77

2. Clinical guidelines on primary hyperparathyroidism. 2019. Available on [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pgpt\\_09.12.2019.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pgpt_09.12.2019.pdf). Link active on 01.06.2020. (In Russ.)

3. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problemy jendokrinologii*. 2018;64(3):163–169. (In Russ) doi: 10.14341/probl9399.

4. Khan A. A., Hanley D. A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J. E. M. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2016;28(1):1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2

5. Walsh J., Gittoes N., Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016. Sep; 5(5): G9–G11. doi: 10.1530/EC-16-0055

6. Catalano A., Chilà D., Bellone F., Nicocia G., Martino G., Loddo I., Morabito N., Benvenega S., Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018;13:9-13. doi:10.1016/j.jcte.2018.05.004.

7. Bilezikian J. P., Silva B. C., Cusano N. E. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3:42-50. doi:10.1016/j.coemr.2018.03.003

8. Cakir B., Polat S. B., Kilic M., Ozdemir D., Aydin C. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):537-544. doi: 10.1590/2359-39970000002244.

9. Assadipour Y., Zhou H., Kuo E., Haigh P. I., Adams A. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104. doi:10.1016/j.surg.2018.04.088.

10. Lucia F. De, Minisola S., Romagnoli E., Pepe J., Cipriani C., Scillitani A., Parikh N., Rao D. S. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123–126. doi.org10.3275

## ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТИРЕОТОКСИКОЗА

**Макаров И. В., Галкин Р. А., Романов Р. М., Голубова В. М.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней № 1, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.*

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: makarov-samgtmu@yandex.ru

**For correspondence:** Makarov Igor Valerievich, MD, Head of the department of Surgical Diseases №1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgtmu@yandex.ru

### Information about authors:

**Makarov I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

**Galkin R. A.**, <http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

**Romanov R. M.**, <http://orcid.org/0000-0001-7799-4865>

**Golubova V. M.**, <https://orcid.org/0000-0003-3510-2763>

### РЕЗЮМЕ

Цель. Провести оценку тяжести тиреотоксикоза с учетом предложенного интегрального показателя, основанного на анамнезе заболевания, основных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Материалы и методы. Проведено обследование 37 пациентов с токсическими формами зоба с использованием предложенной интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза. Из них у 23 (62,1%) выявлен диффузный токсический зоб (ДТЗ), у 14 (37,8%) – многоузловой токсический зоб (МТЗ). Женщин было 31 (83,7%), мужчин – 6 (16,2%).

Результаты. Используя предложенную нами интегральную оценку тяжести тиреотоксикоза у 11 человек (29,7%) был выявлен тиреотоксикоз легкой степени, у 25 человек (67,5%) – средней степени тяжести, у 1 (2,7%) – тяжелый тиреотоксикоз. По сравнению с классификацией, указанной в Федеральных клинических рекомендациях (2014), в 1,6 раза больше было выявлено случаев тиреотоксикоза легкой степени и в 6 раз меньше случаев тиреотоксикоза тяжелой степени.

Заключение. Предложенный интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза является простым и доступным в использовании в клинической практике, позволяет более точно оценить тяжесть состояния пациента, предполагает персонализированный подход не только к оценке тяжести тиреотоксикоза, но и к определению дальнейшей тактики лечения.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, интегральная оценка тяжести тиреотоксикоза.

## INTEGRAL ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THYROTOXICOSIS

**Makarov I. V., Galkin R. A., Romanov R. M., Golubova V. M.**

*Federal State Budget Educational Institution «Samara State Medical University», Samara, Russia*

### SUMMARY

Introduction. Estimate thyrotoxicosis severity considering proposed integral index based on a medical history, the main clinical, laboratory and instrumental methods of research

Purpose. A study of 37 patients with toxic goiter using the proposed thyrotoxicosis severity integrated estimation was conducted. 23 (62.1%) were diagnosed with diffuse toxic goiter (DTZ), and 14 (37.8%) had multinodular toxic goiter (MTZ). There were 31 women (83.7%) and 6 men (16.2%).

Results. Using our integrated thyrotoxicosis severity estimation 11 people (29.7%) were diagnosed with mild thyrotoxicosis, 25 people (67.5%) - moderate severity, 1 man (2.7%) - severe thyrotoxicosis. Compared with the classification specified in the Federal Clinical Recommendations (2014), 1.6 times more cases of mild thyrotoxicosis and 6 times less cases of severe thyrotoxicosis were detected.

Conclusion. The proposed thyrotoxicosis severity integral estimation index is simple and affordable for clinical practice usage, it allows to more accurately estimate patient's condition severity, suggests a personalized approach not only to thyrotoxicosis severity estimation, but also to determine further treatment tactics.

**Key words:** diffuse toxic goiter, multinodular toxic goiter, integral assessment of the severity of thyrotoxicosis.

Введение. Тиреотоксикоз по данным ВОЗ в структуре эндокринной патологии занимает второе место после сахарного диабета [1,2]. Наиболее частой его причиной является диффузный токсический зоб (ДТЗ) или болезнь Грейвса, при этом заболеваемость составляет 30-200 случаев на 100 тыс.

населения в год [3,4,5]. Болезнь Грейвса является причиной до 80% всех случаев тиреотоксикоза, по поводу которого пациенты обращаются за медицинской помощью. Наиболее часто встречается в возрасте от 20 до 40 лет; женщины заболевают в 10-20 раз чаще, при этом частота ранее не диа-

гностированного тиреотоксикоза составляет 0,5%, заболеваемость – 0,08% [6,7].

Частота встречаемости многоузлового токсического зоба (МТЗ) составляет от 5 до 25% всех случаев тиреотоксикоза и конкурирует по распространенности с ДТЗ. Наибольшее количество случаев регистрируется в йододефицитных регионах, у женщин с многоузловым эутиреоидным зобом, в возрасте 50-60 лет [8]. Основным методом лечения токсических форм зоба в нашей стране продолжает оставаться хирургический [9,10].

В настоящее время существует несколько вариантов оценки тяжести тиреотоксикоза. Наиболее известные и применяемые это классификация степени тяжести по В.Г.Баранову (1955), базирующаяся на изменении ЧСС, наличии или отсутствии мерцательной аритмии, изменении массы тела, выраженности тремора рук, работоспособности пациента и наличии осложнений. Вторая – классификация тиреотоксикоза по S. Milcu (1997), основывающаяся на выраженности клинических проявлений тиреотоксикоза, размерах ЩЖ, поражении (обратимом или не обратимом) внутренних органов. А также согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) «Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым / многоузловым зобом» представленными в 2014 году, степень тяжести тиреотоксикоза оценивается по классификации, предложенной И.И. Дедовым и соавторами

(2000) [11]. При этом выделяются субклинический (легкая степень), манифестный (средняя степень тяжести) и осложненный тиреотоксикоз (тяжелая степень тяжести).

Несмотря на вышеприведенные классификации, нами предпринята попытка привести все известные и легко собираемые сведения к единому интегральному показателю оценки тяжести тиреотоксикоза, с возможной, впоследствии коррекцией в тактике лечения этой категории пациентов.

Цель исследования. Провести оценку тяжести тиреотоксикоза с учетом предложенного интегрального показателя, основанного на анамнезе заболевания, основных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 37 пациентов с токсическими формами зоба. Из них у 23 (62,1%) выявлен ДТЗ, у 14 (37,8%) – МТЗ (в том числе, у 2 пациентов рецидивный многоузловой токсический зоб). Женщин было 31 (83,7%), мужчин – 6 (16,2%); в группе пациентов с ДТЗ, соответственно, 19 (82,6%) и 4 (17,4 %); с МТЗ – 12 (85,7%) и 2 (14,3%). (табл.1). Все пациенты были разделены на возрастные группы, которые в дальнейшем учитывались нами в предложенной программе оценки тяжести тиреотоксикоза: в группе от 18 до 29 лет наблюдали 6 человек, от 30 до 39 лет – 6 пациентов, от 40 до 49 лет – 8 и от 50 и более – 17 человек.

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологии и полу

Диагноз	Женщины	Мужчины	Итого
ДТЗ	19 (82,6%)	4 (17,4 %)	23 (62,2%)
МТЗ	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14 (37,8%)
Всего	31 (83,8)	6 (16,2%)	37 (100%)

Согласно классификации И.И. Дедова и соавт. (2000) 7 (18,9%) пациентам был поставлен тиреотоксикоз легкой степени тяжести, 24 (64,8%) – тиреотоксикоз средней степени тяжести и 6 (16,2%) – тиреотоксикоз тяжелой степени тяжести.

Для индивидуализации оценки тяжести тиреотоксикоза и приведении клинических анамнестических, лабораторных и инструментальных данных к единому количественному показателю нами предложен интегральный показатель на основе разработанной программы интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза и был проведен анализ полученных результатов. В том числе, при составлении предложенной шкалы использовались следующие данные: возраст, пол, анамнез по продолжительности заболевания и применению тиреостатической терапии, осложнения тиреотоксикоза в виде эндокринной офтальмо-

патии (ЭО) и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие или отсутствие странгуляционного синдрома, лабораторные показатели свободного тироксина ( $cT_4$ ), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к рецепторам ТТГ (а/т к рТТГ), а также результаты ультразвукового исследования (объем щитовидной железы). Основным в выборе критериев оценки тяжести тиреотоксикоза была доступность и простота в сборе информации, что позволяло бы использовать предложенный интегральный показатель в любых отделениях поликлиник и стационаров. Каждому критерию присваивалось определенное количество баллов, что в итоге, путем простого сложения баллов, позволило получить единый интегральный показатель, согласно которому оценивалась тяжесть тиреотоксикоза у каждого конкретного пациента (табл.2).

Интегральная оценка тяжести тиреотоксикоза

№	Показатель	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Возраст (лет)	>50	40-49	30-39	18-29	-
2	Пол	женский	мужской	-	-	-
3	сТ4 (нг/дл)	0-1,78	1,79-2,78	2,79-3,78	3,79-4,78	>4,78
4	ТТГ (мкМЕ/мл)	>0,1	-	-	-	<0,1
5	а/т к рТТГ (МЕ/л)	≤1,0	1,01-3,0	3,01-5,0	5,01-10,0	>10,0
6	Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	<25	25-40,0	40,1-60,0	60,1-80,0	>80,0
7	Эндокринная офтальмопатия (ст.)	0	-	1	2	3
8	Суточная доза тиреостатиков (тирозол, мг/сут)	0-4,9	5,0-10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	>20,0
9	Длительность тиреостатической терапии (мес.)	-	13 - 24	25 - 36	37 - 48	0 - 12; >48
10	Тяжесть тирео-токсикоза по (ФКР)	-	-	1	2	3
11	Осложнения ССС	-	-	-	-	+
12	Странгуляционный синдром	-	-	-	-	+

На основании приведенной таблицы с использованием программы Microsoft Office Excel и «Программы для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза» был проведен анализ результатов интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза. При этом, если единый интегральный показатель находился в диапазоне от 0 до 13 баллов, то степень тяжести тиреотоксикоза оценивалась как легкая, в диапазоне 14-26 баллов – как средняя степень тяжести тиреотоксикоза, 27-40 баллов – тяжелая степень тиреотоксикоза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Используя предложенную нами оценочную систему, пациенты распределились следующим образом. В группу с легкой степенью тяжести тиреотоксикоза вошли 11 человек (29,7%), средней степени тяжести – 25 человек (67,5%) и к тяжелой

степени тяжести – 1 (2,7%). Наши данные отличались от полученных на основании классификации тиреотоксикоза, указанной в Федеральных клинических рекомендациях (ФКР). При этом к группе легкой степени тяжести были отнесены – 7 (18,9%) человек, к средней степени тяжести – 24 (64,8%) человека и к тяжелой степени – 6 (16,2%) (табл. 3).

Согласно разработанной нами классификации выявлено случаев тиреотоксикоза легкой степени тяжести – в 1,6 раз больше; тяжелой степени – в 6 раз меньше по сравнению с классификацией, указанной в Федеральных клинических рекомендациях (2014).

Все пациенты были оперированы. При этом выполняли либо тиреоидэктомию (ТЭ), либо субтотальную резекцию щитовидной железы (СРЩЖ) (табл.4).

Таблица 3

Степени тяжести тиреотоксикоза у наблюдаемый пациентов

Степень тяжести тиреотоксикоза	Способы оценки тяжести тиреотоксикоза	
	Классификация ФКР	Интегральная оценка тяжести
Легкая	7 (18,9%)	11 (29,7%)
Средняя	24 (64,8%)	25 (67,5%)
Тяжелая	6 (16,2%)	1 (2,7%)
Всего	37 (100%)	37 (100%)

Таблица 4

## Распределение пациентов по тяжести тиреотоксикоза и объему оперативных вмешательств

Степень тяжести тиреотоксикоза	Объем оперативного вмешательства			
	Распределение пациентов, по классификации тиреотоксикоза, согласно ФКР		Интегральная оценка тяжести тиреотоксикоза	
	ТЭ	СРЩЖ	ТЭ	СРЩЖ
Легкая	7	-	9	2
Средняя	18	6	20	5
Тяжелая	5	1	1	-
Итого	30	7	30	7

Исходя из полученных результатов и проанализировав истории болезни пациентов, было выявлено, что, согласно предложенному интегральному показателю оценки тяжести тиреотоксикоза у 11 человек, относящихся к группе тиреотоксикоза легкой степени, в 9 случаях была выполнена ТЭ и в 2-х – СРЩЖ. У пациентов, относящихся к группе тиреотоксикоза средней степени тяжести, выполнено 20 ТЭ и 5 СРЩЖ, и у пациента находящегося в группе тиреотоксикоза тяжелой степени тяжести была выполнена ТЭ (табл.4). Из 7 пациентов после СРЩЖ мужчин было 2, женщин – 5. У всех пациентов после СРЩЖ развился послеоперационный гипотиреоз, однако доза препаратов отличалась от 50-75 мг в сутки у женщин, до 100-125 мг в сутки у мужчин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время оценка тяжести течения тиреотоксикоза у пациентов с токсическими формами зоба постепенно отходит на второй план. Разработаны Федеральные клинические рекомендации, где изложены диагностика, тактика ведения пациентов и основные принципы медикаментозного, радиологического и хирургического лечения. На первое место выходит диагноз (нозологическая форма болезни) и, практически независимо от тяжести проявлений, предлагается определенный алгоритм лечения. Предложенный интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза никак не противопоставляется классификации, изложенной в ФКР. Нами представлен первый опыт интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза с попыткой приведения многих количественных и качественных критериев к единому цифровому значению, что, на наш взгляд, может способствовать индивидуализированному подходу, в том числе и к выбору дальнейшей тактики лечения каждого пациента. Безусловно, достоверность методики требует дальнейшего накопления клинического материала и оценки отдаленных результатов. Тем не менее, предложенные критерии являются простыми и до-

ступными для любого специалиста, как эндокринолога, так и хирурга. Учитывая мировую тенденцию к органосохраняющему подходу при операциях на эндокринных органах, при тиреотоксикозах легкой степени считаем возможным выполнение, в том числе, и СРЩЖ. Совершенно понятно, что после ТЭ развивается гипотиреоз, требующий заместительной терапии. После СРЩЖ, пациенты также нуждались в приеме L-тироксина, однако, доза препарата варьировала, в зависимости от индивидуальных особенностей и функциональной активности тиреоидного остатка.

**Заключение.** Предложенный интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза является простым и доступным в использовании в клинической практике, позволяет количественно оценить тяжесть состояния каждого пациента. Интегральная оценка тяжести тиреотоксикоза предполагает персонализированный подход не только к оценке тяжести тиреотоксикоза, но и к определению дальнейшей тактики лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева Е.В. Анализ эффективности лечения сердечно – сосудистых осложнений у больных с тиреотоксикозом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ярославль; 2013. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/484012/d#?page=1>. Ссылка активна с 14.02.2013.
2. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 2005; 9: 398-406.
3. Килейников Д.В., Иванов А.Г. Анализ распространённости патологии щитовидной железы в Тверском регионе. Тверской медицинский журнал. 2013; 1: 38-46.

4. Аметов А. С., Кондратьева Л. В., Бугова Л. А. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2011; 7(4): 51—5.

5. Кузьмина В. А., Серебрякова И. П., Волкова Е. А., Кузнецова А. В., Крючкова З. В. Структура заболеваний щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга молодого возраста. Российский семейный врач. 2011; 15 (3): 24—8

6. Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф. Диффузный токсический зоб. Клиническая медицина. 2017; 95 (9): 780—788. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788>.

7. Фадеев В. В. Диагностика и лечение болезни Грейвса. Медицинский совет. 2014; 4: 44—9.

8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. М.: «ГЭОТАР – Медиа»; 2009.

9. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С., Пришвин А. П. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. – 2017; 20 (3-2):163-170.

10. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С., Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. Военно-медицинский журнал. – 2018. – 339 (1): 37-46.

11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. Трошина Е. А., Свириденко Н. Ю., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Фадеев В. В., Петунина Н. А.: Москва; 2014.

#### REFERENCES

1. Leontieva E. V. Analysis of the effectiveness of treatment of cardiovascular complications in patients with thyrotoxicosis. The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences.

Yaroslavl; 2013. Available by: <http://medical-diss.com/docreader/484012/d#?page=1>. The link has been active since 14.02.2013.

2. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 2005; 9: 398-406.

3. Kileynikov D. V., Ivanov A. G. Analysis of thyroid gland pathology prevalence in the Tver region. Tver medical journal. 2013; 1: 38—46.

4. Ametov A. S., Kondrat'yeva L. V., Bugova L. A. Graves disease and functional autonomy of the thyroid gland in a region with a slight iodine deficiency. Clinical and experimental thyroidology. 2011; 7(4): 51—5.

5. Kuzmina V. A., Serebryakova I. P., Volkova E. A., Kuznetsova A. V., Kryuchkov V. Z. The Structure of diseases the thyroid gland in residents Saint Petersburg young age. Russian family doctor. 2011;15(3): 24-8.

6. Pashentseva A. V., Verbovoy A. F. Diffuse toxic goiter. Klin. med. 2017; 95 (9): 780—788. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788>

7. Fadeev V. V. Diagnosis and treatment of Graves' disease. Meditsinskiysovet. 2014; (4): 44—9

8. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeyev V. V. Endocrinology. Moscow: «GEOTAR–Media»; 2009.

9. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Prishvin A. P. The concept of diagnosis and treatment of surgical diseases of the thyroid gland. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2017; 20(3-2):163-170.

10. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. Military Medical Journal. 2018;339(1):37-46.

11. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves - Basedov's disease), nodular/multi-node goiter. Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, Rumyantsev PO, Fadeev VV, Petunina NA: Moscow; 2014.

## СИМУЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С УЧЕТОМ НОВЫХ ТОПОГРАФО–АНАТОМИЧЕСКИХ ДАННЫХ ШЕИ

Малеев Ю. В.<sup>3</sup>, Ромащенко П. Н.<sup>1</sup>, Фомин Н. Ф.<sup>1</sup>, Черных А. В.<sup>2</sup>, Криволапов Д. С.<sup>1</sup>, Вшивцев Д. О.<sup>1</sup>, Голованов Д. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно–медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт–Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ Воронежской области «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000, ул. Студенческая, 10, Воронеж, Российская Федерация

<sup>3</sup>БПОУ Воронежской области «Воронежский базовый медицинский колледж», 394055, ул. Космонавтов, 46, Воронеж, Российская Федерация

**Для корреспонденции:** Малеев Юрий Валентинович, д.м.н., профессор, БПОУ ВО «ВБМК», преподаватель; Воронеж, Россия, e–mail: ymaleev10@yandex.ru

**For correspondence:** Maleev Yuri Valentinovich, MD, Professor, teacher; e–mail: ymaleev10@yandex.ru

### Information about authors:

Maleev Yu. V., orcid.org/0000 – 0001 – 9326 – 4010

Romashchenko P. N., orcid.org/0000 – 0001 – 8918 – 1730

Fomin N. F., orcid.org/0000 – 0001 – 8474 – 5621

Chernykh A. V., orcid.org/0000-0003-0101-559X

Krivolapov D. S., orcid.org/0000 – 0002 – 9499 – 2164

Vshivtsev D. O., orcid.org/0000 – 0002 – 9000 – 427X

Golovanov D. N., orcid.org/0000-0002-3204-6631

### РЕЗЮМЕ

Немалые трудности и серьезные осложнения при операциях на щитовидной (ЩЖ) и околощитовидных железах (ОЩЖ), гортани, шейной части трахеи и пищевода вызваны, прежде всего, их большой анатомической вариабельностью. Цель исследования. Разработать симуляционную модель оперативных вмешательств на шее с учетом полученных новых данных по ее типовой анатомии для повышения качества жизни пациентов. Материалы и методы. Соматометрия шеи: 300 мужчин в возрасте от 17 до 47 лет (22±4 года) и 475 женщин от 16 до 66 лет (21,9±5 лет). Выполнены топографо–анатомические исследования 426 нефиксированных трупов: 290 лиц мужского пола, скончавшихся в возрасте 18 – 83 лет (47±12) и 136 – женского пола в возрасте 17–85 лет (52±16). Клинические исследования проведены в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова ВМедА с 2013 г. по 2017 г: 470 оперированных пациентов с патологией ЩЖ. Результаты и заключение. Апробирована оптимальная методика соматометрии шеи; систематизированы топографо–анатомические особенности строения ЩЖ и ОЩЖ, возвратного гортанного нерва (ВГН), пищевода, трахеи, гортани. Сделаны анатомические открытия; предложены новые принципы разработки симуляционной модели операций с учетом крайних типов изменчивости. Предложен лечебно–диагностический алгоритм при операциях на ЩЖ и ОЩЖ, позволяющий минимизировать интраоперационные и послеоперационные осложнения и повысить качество жизни пациентов. Ключевые слова: антропометрия, возвратный гортанный нерв, подподъязычные мышцы, ретрощитовидные отростки, симуляционная модель, типовая анатомия шеи, щитовидная и околощитовидные железы.

**Ключевые слова:** антропометрия, возвратный гортанный нерв, подподъязычные мышцы, ретрощитовидные отростки, симуляционная модель, типовая анатомия шеи, щитовидная и околощитовидные железы.

## SIMULATION MODEL OF OPERATIONAL INTERVENTIONS TAKING INTO ACCOUNT NEW NECK TOPOGRAPHIC–ANATOMICAL DATA

Maleev Yu. V.<sup>3</sup>, Romashchenko P. N.<sup>1</sup>, Fomin N. F.<sup>1</sup>, Chernykh A. V.<sup>2</sup>, Krivolapov D. S.<sup>1</sup>, Vshivtsev D. O.<sup>1</sup>, Golovanov D. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, 194044, Akademika Lebedeva street, 6, Saint–Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 394000, Student street, 10, Voronezh, Russian Federation

<sup>3</sup>Voronezh basic medical College, 394055, Kosmonavtov street, 46, Voronezh, Russian Federation

### SUMMARY

Considerable difficulties and serious complications during operations on the thyroid (thyroid gland) and parathyroid gland (OSG), larynx, cervical trachea and esophagus are caused primarily by their large anatomical

variability. Purpose of the study. To develop a simulation model of surgical interventions on the neck, taking into account new data on its typical anatomy to improve the quality of life of patients. Material and methods: Somatometry of the neck: 300 men aged 17 to 47 years ( $22 \pm 4$  years) and 475 women from 16 to 66 years ( $21.9 \pm 5$  years). Topographic-anatomical studies - 426 non-fixed corpses of persons who died suddenly: 290 males who died aged 18 - 83 years ( $47 \pm 12$ ) and 136 - females aged 17 - 85 years ( $52 \pm 16$ ). Clinical studies - in the clinic of faculty surgery S.P. Fedorova VMA from 2013 to 2017: 470 operated patients with thyroid pathology. Results and conclusion. The optimal method of neck somatometry was tested; systematized topographic - anatomical structural features of the thyroid gland and the thyroid gland, VGN, esophagus, trachea, larynx; made anatomical discoveries; proposed new principles for developing a simulation model of operations, taking into account extreme types of variability. A treatment and diagnostic algorithm is proposed for thyroid and thyroid surgery, which minimizes intraoperative and postoperative complications and improves the quality of life of patients.

**Keywords:** anthropometry, recurrent laryngeal nerve, sublingual muscles, retro thyroid processes, simulation model, type anatomy of neck, thyroid and parathyroid glands.

Пирогов Н. И. в предисловии своего феноменального труда «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций» совершенно справедливо и обоснованно утверждал: «...различные хирургические производства требуют также различного анатомического рассматривания органа и области, в которой производится операция» [1, 2]. Н.И. Пирогов был глубоко убежден в определяющем значении анатомической индивидуальности человека в течении и исходах различных заболеваний, а тем более при выполнении операций по поводу них. Так, в его «Anntomia topographical» имеются рисунки и текст, свидетельствующие, что он обращал непосредственное внимание на различия топографии органов и систем у лиц разного пола, возраста и типа телосложения. Великий Я. Виллие в «Кратких наставлениях о важнейших хирургических операциях» (1806) также утверждал: «Оператор...сколько бы ни был уверен в своем искусстве, отнюдь не должен переставать в рассечении мертвых тканей упражняться...». Н.И. Пирогов, И.Ф. Буш, Х.Х. Саломон, Е.О. Мухин, И.В. Буяльский, П.А. Наранович, Х.И. Лодер, И.В. Рклицкий, П.Ю. Неммерт, М.А. Фаворский, Е.И. Богдановский, А.А. Бобров, П.И. Дьяконов, являлись авторитетными учеными-анатомами и всемирно известными хирургами-клиницистами, стоящими у истоков становления классического отечественного медицинского образования.

В.А. Оппель в труде «История русской хирургии» совершенно аргументированно писал: «Анатомия и хирургия идут рука об руку с самого возникновения медицинских школ в России» (1923), объясняя жизненную необходимость тесного объединения и взаимообогащения этих двух фундаментальных дисциплин [1, 2, 3].

Постоянно совершенствующиеся хирургические технологии и современные малоинвазивные оперативные вмешательства требуют все новых и четких данных по вариантной и типовой анатомии топографо-анатомических областей человеческого тела. Методология и основные принципы преподавания пироговской

двуединой дисциплины – прикладной (клинической) анатомии и оперативной хирургии, зародившиеся в Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии еще в середине 19 века, сыграли определяющую роль при формировании самобытности и уникальности высшего медицинского образования в России [1, 2, 3]. Сама специфика первичной подготовки врачей в медицинских вузах и последующих этапов их усовершенствования сохраняется с той поры и по настоящее время, несмотря на многократные усилия ликвидировать ее «на пути следования в профессиональное европейское образовательное пространство» [1]. С приходом С.Н. Делицина (1858-1918) учебная и научная жизнь кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии получила новое развитие, которое следует охарактеризовать его же словами: «Кафедра должна научить мыслить физиологически и оперировать анатомически».

Академик АМН, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии I степени, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы Виктор Николаевич Шевкуненко (29 февраля 1872 – 3 июля 1952) за свою сорокалетнюю научно-педагогическую деятельность и вся ленинградская школа топографо-анатомов ВМА РККА им. С.М. Кирова создали новое уникальное направление в анатомии – учение о крайних типах изменчивости, типовую анатомию человека, ценную как с теоретической, так и с прикладной точки зрения. Для человеческого тела характерно его «типовое строение». Еще Кохер писал: «Мы, хирурги, в настоящее время нуждаемся в несравненно более точных сведениях о ходе сосудов, артерий, вен и нервов, чем это имеется в большинстве руководств по анатомии; взаимоотношение отдельных органов, их нормальное положение слишком мало изучены анатомами». Следует отметить, что органы шеи характеризуются особым непостоянством формы, размеров, числа, положения и иными признаками. Под руководством В.Н. Шевкуненко кафедра оперативной хирургии ВМА превратилась в крупнейшую научно-теоретическую

школу, разрабатывающую анатомические основы практической хирургии в свете индивидуальности больного. Так, за период 1917 – 1927 гг. сотрудниками кафедры были опубликованы 173 работы, в том числе 15 докторских диссертаций по индивидуальной изменчивости органов (Ф.И. Валькер, Е.М. Маргорин, А.Ю. Созон-Ярошевич, А.Н. Максименков, М.А. Сресели, К.А. Григорович, Т.В. Золотарева и др.).

Продолжая славные традиции своего учителя В.Н. Шевкуненко, А.Н. Максименков (29 марта 1906 - 8 августа 1968), руководивший кафедрой в течение 20 лет с 1948 по 1968, развил учение об индивидуальной анатомической изменчивости органов и систем тела человека, придав ему оригинальное направление, основанное на исследованиях не только различий в форме, строении и топографии анатомических образований, но и наполнил его анатомо-физиологическим значением, определяющей ролью в этиологии и патогенезе возникновения патологических процессов, что имеет большое прикладное значение для современной хирургической практики при выборе оптимальных оперативных доступов и приемов, а также при обучении студентов и врачей [1, 2, 3].

Следует отметить, что кафедра двуединой дисциплины (оперативная хирургия и топографическая анатомия) получила в 21 веке новый импульс развития как за счет внедрения принципиально новых анатомических технологий (биопластика органов и тканей), так и новых хирургических технологий и эндоскопического оборудования, требующих освоения сложных практических навыков на доклиническом этапе с обязательным использованием симуляционных тренажерных комплексов в условиях операционных кафедр [1, 2, 3].

В настоящее время под руководством профессора Н.Ф. Фомина (заведующий кафедрой с 1993 года) на кафедре проводятся как целый комплекс научных исследований, так и обучающие семинары, ряд симуляционных курсов и мастер классы по отработке доступов и этапов оперативных вмешательств на трупах, экспериментальных животных, муляжах по различным разделам травматологии, экстренной хирургии, оториноларингологии, эндохимирургии, пластической хирургии.

Широкое внедрение эндовидеоскопических технологий в хирургию органов шеи определяет целесообразность выбора малоинвазивного оптимального доступа в каждом клиническом случае с учетом типовых особенностей пациента [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Только при хирургических вмешательствах на ЩЖ до 7,0% операций сопровождается повреждением щитовидных артерий

(ЩА), до 17,5% – повреждением ВГН и до 24% – повреждением ОЩЖ, что обусловлено высокой вариативностью их топографии [2, 3, 5, 8, 9].

Многообразие клинических форм доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ обуславливает вариативность лечебно-диагностической тактики, а личная преференция и стереотипы оператора вместо объективного расценивания клинической ситуации нередко определяют выбор варианта оперативного лечения, что приводит к специфическим осложнениям [2, 5, 7, 8, 10, 11].

В литературе не встречается принципов классификации многочисленных вариантов топографо-анатомических особенностей ВГН, ЩЖ и ОЩЖ, бугорка Цукеркандля (БЦ), пирамидальной доли (ПД) и ретрощитовидных отростков (РЩО) в едином комплексе. Причем, каждый из авторов предлагал и разрабатывал новые оригинальные методики исследования, получал совершенно новые морфологические данные, но абсолютно не адаптировал их к запросам клинической практики, что не привело к созданию единой симуляционной модели в практической медицине и в учебном процессе.

Научно-исследовательские работы по данной тематике за последнюю четверть века выполнялись по отдельно взятым анатомическим образованиям (подподъязычные мышцы, ВГН, ЩЖ и ОЩЖ, РЩЖ и БЦ ЩЖ) без учета единого комплексного подхода к особенностям их взаимной топографии. До настоящего исследования различные авторы разрабатывали математические модели особенностей строения шеи лишь с учетом антропометрии, без дальнейшего создания алгоритма симуляционных моделей, что должно быть вполне логическим завершением любых проводимых топографо-анатомических исследований [2, 3, 5, 7, 8].

Цель исследования. Разработать симуляционную модель оперативных вмешательств на шее с учетом полученных новых данных по ее типовой анатомии для повышения качества жизни пациентов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОД

При соматометрии шеи обследовано 775 здоровых лиц: 300 мужчин в возрасте от 17 до 47 лет ( $22 \pm 4$  года) и 475 женщин от 16 до 66 лет ( $21,9 \pm 5$  лет). Для наиболее полного отражения конституциональных особенностей шеи проведены ее антропометрические измерения продольных, поперечных и обхватных размеров, ориентированных, главным образом, на легко пальпируемые костные образования. Затем было выполнено топографо-анатомическое исследование нефиксированных 426 трупов лиц, умерших от

заболеваний, не связанных с патологией органов шеи: 290 лиц мужского пола, скончавшихся в возрасте 18–83 лет ( $47 \pm 12$ ) и 136 – женского, в возрасте 17–85 лет ( $52 \pm 16$ ). После проведения антропометрических исследований забор органокомплексов шеи проводили соответственно общепринятым правилам строго в сроки не позднее от 12 до 24 часов после наступления биологической смерти.

При аутопсии извлекали органокомплекс, включавший подъязычную кость с подподъязычными мышцами, шейный отдел трахеи и пищевода, гортань, ЩЖ с прилегающими ОЩЖ и сосудисто-нервными образованиями. Препарат фиксировали в 10% растворе формалина в течение трех суток и затем проводили тщательное препарирование органокомплекса с использованием бинокулярной лупы с подсветкой.

Основу клинического исследования составили результаты обследования и лечения 470 пациентов с заболеваниями ЩЖ, оперированных в клинике факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова ВМедА и ее клинических базах.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы Microsoft Excell 2010, системы статистического анализа данных Statistica 10,0 (StatSoft) и статистического пакета IBM SPSS Statistic 20.0. Определяли параметры описательной статистики (среднее арифметическое –  $M$ , стандартная ошибка среднего –  $m$ , минимальное и максимальное значения), критерии Стьюдента ( $t$ ), Пирсона ( $\chi^2$ ),  $U$  критерия Манна-Уитни. Различия значений показателей считали значимыми при доверительной вероятности 0,95 и более ( $p \leq 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании последовательно применяемых многомерных методов статистической обработки информации (парного корреляционного, факторного, двухэтапного кластерного анализов, дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, линейного регрессионного методом пошагового исключения) установлено, что для выявления индивидуальных топографо-анатомических особенностей структур передней области шеи в ее типологии достаточно выделять два характеристических признака – ширину и длину [2, 3, 7]. Диагностически наиболее значимыми оказались измерения, производимые на уровне тела подъязычной кости: окружность и ширина шеи, передне-задний диаметр [3, 7]. Результаты этого блока исследования в дальнейшем были использованы для выявления типовых особенностей органов шеи с помощью методов математического моделирования и позволили в последующем выполнить построение симуляционных моделей [3, 7].

Следующим этапом работы явилось исследование хирургической анатомии подподъязычных мышц (ППМ). 1. Грудино-подъязычная мышца. Независимо от стороны тела, ее толщина у мужчин была  $4,1 \pm 0,1$  мм, а у женщин –  $3,4 \pm 0,2$  мм. При этом ширина мышцы увеличивалась «сверху – вниз». 2. Ширина щитоподъязычной мышцы у мужчин составила  $17,5 \pm 0,3$  мм, а толщина –  $3,5 \pm 0,1$  мм. Аналогичные показатели данной мышцы у женщин оказались меньше: ширина –  $14,5 \pm 0,4$  мм, толщина –  $2,5 \pm 0,1$  мм. 3. У мужчин ширина грудино-щитовидной мышцы составила  $22,7 \pm 0,5$  мм, а у женщин в 2 раза меньше –  $10,2 \pm 0,3$  мм; толщина, независимо от пола и стороны тела –  $3,3 \pm 0,1$  мм. 4. Ширина верхнего брюшка лопаточно-подъязычной мышцы (как справа, так и слева) у мужчин –  $12,5 \pm 0,2$  мм, а толщина –  $4,4 \pm 0,1$  мм; у женщин: ширина –  $10,0 \pm 0,3$  мм, толщина –  $3,1 \pm 0,1$  мм.

Таким образом, из всех ППМ максимальную толщину имела грудино-подъязычная. Как у мужчин, так и у женщин размеры правых и левых мышц статистически не отличались, а ширина всегда превосходила толщину, что и обуславливает плоскостное строение ППМ.

В более ранних работах в подподъязычной области были обнаружены и названы 9 вариантов добавочных мышц, из которых 6 описаны впервые [2, 3, 7]. В рамках же данного исследования на еще большем материале (470 органокомплексов шеи) детально изучены 190 добавочных ППМ (39,57% наблюдений) и выявлены следующие 3 наиболее часто встречающиеся. 1. Подъязычно-щитовидножелезистая мышца, *m. hyothyreoglandularis* (111/58,5% всех наблюдений). Мышца начиналась от тела подъязычной кости, проходила через верхний край ЩХ и прикреплялась к различным отделам ЩЖ: ПД (57/51,4% случаев), перешейку (24/21,6%), левой (18/16,2%) или правой (12/10,8%) долям ЩЖ. Самой тонкой мышца была на уровне вырезки щитовидного хряща (ЩХ). Самостоятельной мышца являлась в 97 случаях, производной щитоподъязычной мышцы – в 12 наблюдений и производной грудино-подъязычной мышцы – в 2 случаях. По отношению к срединной линии шеи мышца чаще всего находилась полностью справа (31 случай) или слева (27 случаев), а в 10 случаях по срединной линии. Кроме того, нередко мышца располагалась в направлении «от срединной линии – налево» (21 случай) и «от срединной линии – направо» (18 случаев). В 2 случаях мышца находилась «справа – к срединной линии» и по одному случаю встретились варианты нахождения мышцы «справа – налево» и «слева – к срединной линии».

2. Фасциально-щитовидножелезистая мышца, *m.fasciothyreoglandularis* (40/21%), начиналась от фасциального узла на уровне белой линии шеи и прикреплялась к различным отделам ЩЖ – ПД (27/14,2%), перешейку (8/4,2%), левой (3/1,6%) и правой (2/1,0%) боковым долям ЩЖ. В 39 случаях мышца была самостоятельной и лишь в 1 наблюдении (при прикреплении к ПД) – производной грудино-щитовидной мышцы, имея с ней общие мышечные волокна. В одном случае, прикрепляясь к перешейку ЩЖ, мышца была двуглавой. По отношению к срединной линии шеи мышца чаще всего располагалась в направлении «от срединной линии – налево» (17 случаев) и «от срединной линии – направо» (16 случаев). В 7 случаях мышца шла по срединной линии шеи. 3. Щито-щитовидножелезистая мышца, *m.thyrothyreoglandularis* (39/20,5%), начиналась от щитовидного хряща и прикреплялась к перешейку ЩЖ (14/7,4%), правой (9/4,7%) и левой (9/4,7%) долям ЩЖ, ПД (7/3,7%). В 23 случаях мышца была самостоятельной, в 13 – производной перстнещитовидной мышцы и в 3 – щитоподъязычной мышцы. В 20 случаях мышца располагалась справа и в 14 – слева от срединной линии шеи. В 4-х случаях мышца находилась по срединной линии шеи и лишь в 1 случае – в направлении «от срединной линии – направо».

В большинстве случаев артерия, кровоснабжающая вышеописанные добавочные мышцы, являлась дополнительной ветвью, отходящей от правой или левой ВЩА (в зависимости от расположения добавочных ППМ к срединной линии шеи).

Выявленные особенности топографии и строения добавочных мышц шеи следует учитывать при выполнении оперативных доступов. Так, сухожильное прикрепление мышц более прочное, чем мясистое, поэтому в момент раздвигания различных мышечных слоев возможный отрыв мышц происходит чаще всего именно на уровне мясистого прикрепления, а сокращение травмируемой мышцы направлено в сторону ее сухожильной части. Поэтому при операциях целесообразно избегать повреждения добавочных ППМ. При крайней необходимости пересечения, их следует предварительно надежно лигировать. К сожалению, случайное пересечение добавочных ППМ в ходе выполнения оперативного доступа может привести к дополнительному кровотечению, потере времени на проведение гемостаза, формированию гематомы, а в последующем – к образованию грубого послеоперационного рубца.

До настоящего исследования большинством авторов использовалась классификация вариантов формы ЩЖ по Ю.Л. Золотко (1964), осно-

ванная на анализе внешних субъективных признаков. Нами же было предложено определение 7 количественных показателей, математически точно и объективно характеризующих форму ЩЖ.

При операциях на ЩЖ ПД – дополнительный фактор риска повреждения верхнего гортанного нерва, а также возникновения интра- и послеоперационных кровотечений [2, 8, 10]. В настоящем исследовании ПД была выявлена в 148/34,7% из 426 случаях. Ее размеры не имели статистически достоверных отличий у лиц разного пола, возраста и положения по отношению к срединной линии шеи: высота –  $1,35 \pm 0,04$  см, ширина –  $1,16 \pm 0,03$  см, толщина –  $0,37 \pm 0,01$  см. У мужчин и женщин ПД располагалась чаще справа (73/49,0% случаев) или слева (63/43%) от срединной линии, чем посередине (12/8,0%). В большинстве случаев нижний край ЩЖ – константный ориентир для интраоперационного выделения ПД.

Зачастую в атласах и классических руководствах утверждается, что ПД ЩЖ достигает тела подъязычной кости, однако такого варианта строения ПД в наших исследованиях не обнаружено, что обусловлено тем, что в 86/58,1% случаев к ПД прикрепляются добавочные мышцы шеи.

Почти в половине всех наблюдений на задней поверхности долей ЩЖ выявлены РЩО [2]. У лиц обоего пола нахождение РЩО на уровне верхней трети долей ЩЖ было в 4 раза чаще, чем на уровне нижней трети, и в 1,5 раза чаще, чем на уровне средней трети. При этом высота РЩО была больше, чем ширина, а ширина больше толщины, то есть расположение РЩО – преимущественно продольное, аналогично положению долей ЩЖ, что, как мы полагаем, связано с особенностями эмбриогенеза. Практически, РЩО – самостоятельная доля ЩЖ, отграниченная соединительной тканью (собственной фасцией) от боковых долей ЩЖ. На 42 препаратах РЩО располагались одновременно на правой и левой долях ЩЖ, причем в 55% имели контрлатеральную топографию. Таким образом, при операциях на ЩЖ необходимо выполнять тщательную ревизию задней поверхности ЩЖ с целью неполного удаления РЩО с возможно локализующимися в них неопластическими узлами в 33%. Помимо этого, наличие РЩО ЩЖ – дополнительный фактор риска травматизации ЩА, верхнего гортанного нерва, ВГН и ОЩЖ.

Впервые в 1879 году O.W. Madelung обнаружил у некоторых пациентов в ЩЖ «задний рог»: образование различной формы и размеров на заднелатеральной поверхности средней трети высоты ее долей [2, 8]. В 1904 году венский анатом

Zuckerkanndl детально описал данную структуру, по имени которого в дальнейшем она и стала называться «бугорком Цукеркандля» (tubercular Zugerkanndl) (БЦ) [8]. Особенности эмбриологии, строения и топографии БЦ отображены лишь в нескольких работах отечественных и зарубежных авторов: БЦ формируется при миграции ультимобрахиального тельца эмбриона [2, 8]. БЦ обнаружен нами у мужчин в 109 из 290 случаев (37,5% наблюдений), а у женщин – в 36 из 136 (26,5%). Одновременное присутствие БЦ и РЩО встретилось у мужчин в 23/7,9% случаях, а у женщин – в 13/9,6%. Как же можно и следует отличить БЦ от РЩО? Особенности БЦ: расположение на уровне средней трети высоты долей ЩЖ, а размеры – меньше, чем у РЩО. По собственным данным, показатели высоты и толщины БЦ оказались равны и составили  $0,55 \pm 0,14$  см, а ширина –  $0,37 \pm 0,08$  см. БЦ располагались латеральнее и сзади от ВГН, реже – спереди и медиально. Над и под БЦ часто находились ОЩЖ. Таким образом, БЦ – ориентир при поиске ВГН и ОЩЖ в ходе операции. Характерна хорошая внеорганный васкуляризация БЦ: ветви НЩА часто проходили сквозь данные анатомические образования или оплетали их, что подтверждает исследования и других авторов. Соответственно, при грубых манипуляциях в проекции задней поверхности ЩЖ с большой вероятностью может возникнуть достаточно серьезное кровотечение. Соответственно, одновременное наличие БЦ и РЩО весьма серьезно усложняет интраоперационное выделение доли ЩЖ.

При выделении шейной части ВГН применяются нижеследующие анатомические ориентиры: НЩА, БЦ, трахеопищеводная борозда (ТПБ), связка Берри, ОЩЖ, нижний край ЩЖ [2, 3, 8]. Однако большинство данных образований имеют высокую вариабельность топографии и их распознавание затруднено в условиях увеличенной и патологически измененной ЩЖ или ОЩЖ. Наиболее же рационально константным топографо–анатомическим ориентиром мы считаем ТПБ.

По нашим данным, ОЩЖ располагаются чаще всего на уровне нижней трети высоты долей ЩЖ и ниже. Правые и левые ОЩЖ, обнаруженные на одном горизонтальном уровне, имели одинаковую форму и топографию. Причем, чем ниже находились ОЩЖ, тем они были по отношению к срединной линии шеи латеральнее, а к кожным покровам – ближе. ОЩЖ на уровне верхних 2/3 высоты долей ЩЖ имели продолговатую форму (эллипсоида), а на уровне нижнего полюса ЩЖ и ниже – преимущественно округлую, что также связано с особенностями эмбриогенеза. Кровоснабжение ОЩЖ на уровне

нижней трети долей ЩЖ и ниже осуществляется из НЩА, а ОЩЖ, топографо–анатомически расположенные выше – более чем в 77% наблюдений, также из бассейна более филогенетически молодой НЩА.

К недостаткам предыдущих симуляционных моделей можно отнести отсутствие сведений о трехмерных реконструкциях основных сосудов, нервов, органов шеи на основе полученных с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно–резонансной томографии (МРТ), с последующей обработкой данных в специальном программном обеспечении [3]. При использовании современных методов моделирования, симуляционные модели можно постоянно совершенствовать, что будет являться как мощной обучающей матрицей для студентов и врачей (с учетом индивидуальной анатомической изменчивости области ЩЖ), так и руководством к лечебной деятельности обычного рядового специалиста при наличии программного обеспечения в условиях минимальных затрат [3, 12].

Лечение пациентов с патологией ЩЖ и ОЩЖ с использованием минимально инвазивных методик необходимо осуществлять в специализированном стационаре, где имеются все условия для их объективного предоперационного и послеоперационного обследования, материально–техническая база и наличие высококвалифицированных специалистов, которые имеют опыт как в эндоскопической хирургии на шее, так и в открытой хирургии [4, 5, 6, 8, 13, 14, 15]. Реализация алгоритма диагностики хирургических заболеваний ЩЖ должна проводиться с учетом современных международных позиций (TIRADS, 2011, и BSRTC, 2010) с учетом риска малигнизации узловых образований и соответствующих методик исследований, учитывающих комплексную оценку критериев, позволяющих с чувствительностью до 96,4% диагностировать морфологическую форму заболевания ЩЖ, выбирать рациональный объем и методику оперативного вмешательства в каждом клиническом случае. Установленные в настоящем клиническом исследовании критерии позволяют сформулировать показания к выполнению минимально инвазивных операций у 90% больных, из которых эндоскопически–ассистированные и эндоскопические составляют 60%. Безусловно, операциями выбора в 21 веке при патологии ЩЖ и ОЩЖ являются минимально инвазивные неэндоскопические и эндоскопически–ассистированные оперативные вмешательства из срединного шейного доступа, а также эндоскопические из трансаксиллярного трансареолярного эндовидеохирургического доступа. Установлено, что минимально инвазивные эндоскопически–

ассистированные операции целесообразны при фолликулярных опухолях и коллоидных узлах с компрессией органов шеи диаметром до 4,0 см и объеме ЩЖ, не превышающем 20 см<sup>3</sup>, локализованных формах высокодифференцированного рака (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). Трансаксиллярные трансареолярные вмешательства на ЩЖ обоснованы при доброкачественных узловых образованиях и фолликулярных неоплазиях диаметром до 6,0 см, объеме ЩЖ – до 50 см<sup>3</sup> и локализованных формах высокодифференцированного рака (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). В остальных случаях, за исключением местнораспространенного (T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>b) и генерализованного (M1) высокодифференцированного и других форм (медуллярный, недифференцированный) рака ЩЖ, загрудинного расположения зоба, показано выполнение минимально инвазивных неэндоскопических операций. Преимущества малоинвазивных вмешательств на ЩЖ «перстами легкими как сон» из открытого минидоступа, эндоскопически-ассистированного шейного и трансаксиллярного трансареолярного доступов обусловлены их малой травматичностью, косметичностью и высокой степенью безопасности. Выполнение всех малоинвазивных вмешательств, а также традиционных с высоким риском развития осложнений (реоперации на ЩЖ, рак ЩЖ с экстращитовидным распространением и наличием регионарных метастазов) должно обязательно сопровождаться интраоперационным нейромониторингом (ИОНМ) ВГН и наружной ветви верхнего гортанного нерва с фиксацией показателей их проводимости до и после удаления макропрепарата. ИОНМ гортанных нервов целесообразно выполнять при помощи биполярного и монополярного стимулирующих электродов, которые позволяют не только контролировать проводимость визуализированных нервных структур и прогнозировать послеоперационную функцию гортани, но и картировать нервы на глубину тканей до 2 мм, а также осуществлять поддержку диссекции тканей при центральной и боковой лимфаденэктомии. Методичность выполнения технических приемов операции в условиях ИОНМ гортанных нервов позволяет в 2,5 раза снизить частоту развития специфических осложнений, избежать фатальных интраоперационных событий и неудовлетворительных результатов лечения.

С целью профилактики послеоперационного гипопаратиреоза необходима четкая визуализация ОЩЖ при хорошем знании выявленных их топографо-анатомических особенностей с обязательным корректном использованием энергетических устройств (биполярной коагуляции или ультразвукового гармонического скальпеля) в непосредственной их близости. Минимальная

травматизация тканей и прецизионная техника выполнения минимально инвазивных неэндоскопических, эндоскопически-ассистированных и эндоскопических оперативных вмешательств позволяет не выполнять дренирование области оперативного вмешательства. После эндоскопических вмешательств необходимо однодневное дренирование туннелированной клетчатки. Минимизация операционной травмы приводит к раннему восстановлению трудоспособности пациентов из-за снижения болевого синдрома.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм, последовательно применяющийся при хирургических заболеваниях ЩЖ, позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, сократить сроки пребывания больных в стационаре, ускорить их реабилитацию, улучшить косметический результат, обеспечить высокое качество жизни пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработанная симуляционная модель шеи на основе математического узнавания образов является отличной базой для создания виртуальных хирургических вмешательств, что является перспективным направлением в планировании операций, способствует улучшению манипуляционных навыков обучающихся студентов и врачей.
2. Предложена лечебно-диагностическая тактика, детализированы показания к оперативным вмешательствам и определены несомненные преимущества минимально инвазивных оперативных вмешательств на ЩЖ и ОЩЖ из неэндоскопического, эндоскопически-ассистированного шейного и эндоскопического отдаленного доступов, осуществляемых в условиях обязательного нейромониторинга гортанных нервов и четкой интраоперационной визуализации ОЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин Н. Ф. Редкий дар. Матер. Всерос. науч. конф., посвящённой 100-летию со дня рождения А.Н. Максименкова. СПб. 2006;17-20.
2. Малеев Ю. В. Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов: дис. ... д - ра мед. наук. Воронеж. 2010.
3. Малеев Ю. В., Голованов Д. Н. Использование данных Воронежской школы топографо-ана-

томов для создания симуляционной модели операций на органах шеи. В сборнике: «Актуальные проблемы эндокринной хирургии». Материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии. Ответственный за выпуск и составитель В.И. Давыдкин. Саранск. 2018;175-183.

4. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Криволапов Д. С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017; 176 (5): 21 - 28. doi: 10.24884/0042 - 4625.

5. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Криволапов Д. С., Пришвин А. П. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20 (3):163-170.

6. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Криволапов Д. С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. Военно-медицинский журнал. 2018;339 (1): 37-46.

7. Малеев Ю. В., Черных А. В., Шевцов А. Н., Голованов Д. Н. Новые данные по хирургической анатомии передней области шеи в аспекте оперативных вмешательств. Современные аспекты хирургич. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. Самара. 2015; 171 - 178.

8. Возвратный и верхний гортанные нервы / под ред. Грегори У. Рандолфа; пер. с англ. ; под общ. ред. В.А. Макарына. Москва : МЕДпресс-информ. 2019. 376 с.

9. Billmann F., Bokor-Bilman T., Lapshyn H. et al. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease : a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications. Int. J. Surg. 2014;12(12):1306 -1309. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.11.002.

10. Безруков О. Ф., Зима Д. В. Случай аномального прохождения верхней щитовидной артерии. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(4):140 - 143.

11. Duke W. S., Terris D. J. Alternative approaches to the thyroid gland. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2014;43(2): 459-474. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.009

12. Безруков О. Ф., Зима Д. В., Михайличенко В.Ю., Хабаров О.Р. Первичный осмотр как основа диагностики патологии щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(4): 91-94.

13. Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Дякив А. Д., Беляков И. Е. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019;S1: 91-94.

14. Пампутис С. Н., Беляков И. Е., Дякив А. Д., Александров Ю. В. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших

размеров. Практическая медицина. 2019;17(4):145-148. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.

15. Wang C., Feng Z., Li J. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution. Surg. Endosc. 2015;29(1): 192 - 201. doi: 10.1007/s00464- 014-3658-8

## REFERENCES

1. Fomin N. F. A rare gift Mater. Vseros. scientific Conf., dedicated to the 100th anniversary of the birth of A.N. Maksimenkova. SPb., 2006;17-20. (In Russ.).

2. Maleev Yu. V. Topographic-anatomical justification of surgical interventions in the front of the neck: rationalization of surgical approaches: dis. ... Dr. med. Sciences. Voronezh, 2010. (In Russ.)

3. Maleev Yu. V., Golovanov D. N. Using data from the Voronezh school of topographic anatomists to create a simulation model of operations on the organs of the neck. Sat Actual problems of endocrine surgery. Mat. XXVIII Russian Symposium on Endocrine Surgery. Saransk, 2018;175-183. (In Russ.).

4. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Justification of minimally invasive surgical interventions on the thyroid gland. Bulletin of Surgery. I.I. Grekov. 2017; 176(5):21-28. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625

5. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D.S., Prishvin A.P. The concept of diagnosis and treatment of surgical diseases of the thyroid gland. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2017;20(3):163-170. (In Russ.).

6. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D.S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. Military Medical Journal. 2018; 339(1): 37-46. (In Russ.).

7. Maleev Yu. V., Chernykh A. V., Shevtsov A. N., Golovanov D.N. New data on the surgical anatomy of the anterior neck in the aspect of surgical interventions. Modern aspects of the surgeon. endocrinology: mat. XXV ROS. Symp. Samara, 2015;171-178. (In Russ.).

8. Recurrent and superior laryngeal nerves / ed. Gregory W. Randolph; per. from English; under the general. ed. V.A. Makaryina. Moscow: MEDpress-inform, 2019. 376 p. (In Russ.).

9. Billmann F., Bokor-Bilman T., Lapshyn H. et al. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications. Int. J. Surg. 2014;12(12): 1306-1309. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.11.002

10. Bezrukov O. F., Zima D. V. The case of abnormal passage of the upper thyroid artery. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2017; 20 (4):140-143. (In Russ.).

11. Duke W. S., Terris D. J. Alternative approaches to the thyroid gland. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2014;43(2):459-474. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.009

12. Bezrukov O. F., Zima D. V., Mikhailichenko V. YU., Khabarov O. R. Initial examination as the basis

for the diagnosis of thyroid pathology. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2018;21(4):91–94 (In Russ.).

13. Pamputis S. N., Alexandrov J. K., Dyakiv A. D., Belyakov I. E. Rehabilitation of patients after thyroid surgery / S.N. Pamputis [et al.] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019;S1:91-94. (In Russ.).

14. Pamputis S. N., Belyakov I. E., Dyakiv A. D., Alexandrov J. K. Features of preoperative examination

of patients with goiter of large sizes. Practical medicine. 2019;17(4):145-148. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.

15. Wang C., Feng Z., Li J. et al. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution. Surg. Endosc. 2015;29(1):192–201. doi: 10.1007/s00464-014-3658-8.

## ИНФРАКРАСНАЯ ТЕРМОМЕТРИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТИРЕОИДЭКТОМИИ С ПОЗИЦИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА

**Меньков А. В., Меликян А. А.**

*Кафедра общей хирургии им. А.И. Кожевникова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) Министерства здравоохранения Российской Федерации 603950, ГСП-470, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия*

**Для корреспонденции:** Меньков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «ПИМУ», e-mail: avmenkov@gmail.com

**For correspondence:** A.V. Menkov, MD, professor of department of the general surgery Privolzhsky Research Medical University, e-mail: avmenkov@gmail.com

### Information about authors:

**Menkov A. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-6867-7144>

**Melikian A. A.**, <http://orcid.org/0000-0003-1657-0561>

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить результаты интраоперационной инфракрасной термометрии околощитовидных желёз для оценки их функционального состояния после выполнения тиреоидэктомии с позиции прогнозирования развития послеоперационного гипопаратиреоза. Материал и методы. Работа представляет собой проспективное контролируемое исследование, в которое вошли 54 пациента после тиреоидэктомии, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы. Показания к хирургическому лечению: у 19 пациентов - узловой нетоксический зоб с компрессией органов шеи; у 17 - узловой токсический зоб; у 18 - диффузный токсический зоб. Из исследования были исключены пациенты с рецидивом заболевания после ранее выполненных оперативных вмешательств. Для интраоперационной термометрии мы использовали инфракрасный термометр CEM®ThermoDiagnostics. Термометрию проводили последовательно, начиная с верхней правой и завершая нижней левой околощитовидной железой, после окончания тиреоидэктомии. За исходный уровень сравниваемых температур принимали температуру тиреоидной ткани. Результаты. При проведении термометрии тиреоидной ткани перед началом мобилизации средний уровень её температуры составил 36,5 [35; 37,5]°C. Средние значения температуры околощитовидных желёз оказались на 2±0,5°С ниже, чем этот показатель. При сравнении показателей интраоперационного определения уровня ПТГ с данными термометрии оказалось, что снижение средних значений температуры околощитовидных желёз менее, чем на 2°С, не приводило к значимому нарушению их функции, что подтверждено результатами интраоперационного определения ПТГ, а уменьшение температуры более, чем на 2,5 - 3°С являлось прогностическим фактором развития послеоперационной гипопаратиреоза, которая была зарегистрирована у 4 больных.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; тиреоидэктомия; гипопаратиреоз; паратгормон; околощитовидные железы

## INFRARED THERMOMETRY OF PARATHYROID GLANDS DURING THYROIDECTOMY FROM THE POSITION OF PREDICTING THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM

**Menkov A. V., Melikian A. A.**

*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

### SUMMARY

Objective: to study the results of intraoperative infrared thermometry parathyroid glands to assess their functional status after performing thyroidectomy with the position of predicting the development of postoperative hypoparathyroidism. Materials and methods. The work was a prospective controlled study, which included 54 patients after thyroidectomy performed for benign thyroid diseases. The average of 50.4 ± 3.8 years. Indications for surgical treatment: in 19 patients - nodular non-toxic goiter with compression of the organs of the neck; in 17 - nodular toxic goiter; in 18 - Graves disease. From the study were excluded patients with a relapse after previously completed surgery. For intraoperative thermometry we used an infrared thermometer CEM®ThermoDiagnostics (production of JSC «CEM-technology»). The thermometry was performed sequentially, starting from the top right and finishing with the left lower parathyroid gland after thyroidectomy. For the initial level compare temperatures were taken temperature thyroid tissue. Results. When conducting the thermometry of thyroid tissue before the start of mobilization, the average level of temperature was 36.5[35; 37.5]°C. the Average temperature of the parathyroid glands was on average 2±0,5°С lower than this figure. When comparing the performance of intraoperative determination of PTH level with the data of thermometry it turned out that the decrease in the average temperature of the parathyroid glands less than 2°С, led to significant disruption of their

function, which is confirmed by the results of intraoperative determination of PTH, and decrease in temperature by more than 2.5 - 3°C was a prognostic factor of postoperative hypocalcemia, which was registered in 4 patients.

**Key words: thyroid gland; thyroidectomy; hypocalcemia; parathyroid hormone; parathyroid glands**

Основой профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития послеоперационного гипопаратиреоза (ПОГПТ), можно считать совершенствование интраоперационной визуализации, а также оценки жизнеспособности и функционального состояния околощитовидных желёз (ОЩЖ) после тиреоидэктомии (ТЭ). Рутинной методикой идентификации ОЩЖ является окрашивание их при внутривенном введении метиленового синего [1]. К недостаткам метода следует отнести его низкую специфичность [2]. В последние годы широкое распространение получил способ обнаружения ОЩЖ с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [3; 4]. Для уменьшения системного эффекта 5-АЛК S. Elbassiouny et al. в эксперименте изучили возможность введения нановезикул, содержащих этот препарат [5]. М.А. McWade et al. проводили интраоперационную детекцию ОЩЖ путём инфракрасной лазерной флуоресцентной спектроскопии (NIR) [6]. В экспериментальной работе на животных Y.J. Suh et al. установили возможность для флуоресцентной визуализации ОЩЖ применять специфический краситель - индоциан зелёный [7]. А. J. Vaj et al. в сравнительном исследовании подтвердили перспективность использования данной методики [8]. Представляет интерес первый опыт использования инъекций карбоновых наночастиц в ткань ЩЖ [9; 10]. Наряду с этим, разработка доступных в повседневной клинической практике методов интраоперационной визуализации и оценки жизнеспособности ОЩЖ продолжает оставаться актуальной темой для дальнейших научных изысканий.

Цель исследования: изучить результаты интраоперационной инфракрасной термометрии ОЩЖ для оценки их функционального состояния после выполнения ТЭ с позиции прогнозирования развития ПОГПТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в хирургической клинике Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко. Основой её послужило проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 54 пациента после ТЭ, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ. Период исследования: с 2018 по 2019 г.г. включительно. Женщин было 43; мужчин – 11, средний возраст составил: 50,4±3,8 лет. Показания к хирургическому лечению: узловой нетоксический зоб (УНЗ) с компрессией органов шеи у 19 пациентов; узловой токсический зоб (УТЗ) у 17; диффузный токсиче-

ский зоб (ДТЗ) у 18. В ходе мобилизации ЩЖ проводилась деликатная селективная перевязка ветвей щитовидных артерий на уровне тиреоидной капсулы для сохранения кровоснабжения ОЩЖ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Нормальный уровень кальция и альбумина в крови до операции;
- Отсутствие почечной недостаточности;
- Визуально достоверное сохранение всех ОЩЖ в ходе ТЭ.

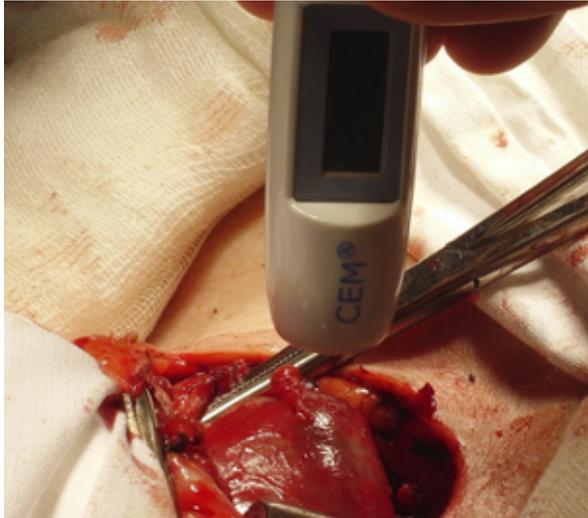
Из исследования были исключены пациенты с рецидивным зобом.

В ходе предоперационного обследования пациентов проводили осмотр и пальпацию ЩЖ, ультратиреоусоноскопию с тонкоигольной пункционной биопсией узловых образований, исследование тиреоидного гормонального статуса.

Для интраоперационной термометрии состояния ОЩЖ мы использовали серийный инфракрасный термометр СЕМ®ThermoDiagnostics (производство ЗАО «СЕМ-Технолоджи»; Россия) Рабочий диапазон измерения прибора: 0-50°C. Отношение расстояния от прибора до объекта к измеряемой площади составило 1/1. Разрешение 0,2°C. Погрешность измерения составила ±2,5% в рабочем диапазоне температур (рис. 1).

Термометрию ОЩЖ проводили последовательно, начиная с верхней правой ОЩЖ и до нижней левой ОЩЖ, после завершения ТЭ. За исходный уровень сравниваемых температур принимали температуру ткани ЩЖ до начала её мобилизации. Идентификация и термометрия ОЩЖ осуществлялась авторами данной работы совместно с хирургом, выполняющим оперативное вмешательство.

Исследование значений общего и ионизированного кальция плазмы крови в раннем послеоперационном периоде выполнялось ионоселективным методом (референсный интервал показателей общего кальция: 2,15–2,57 ммоль/л, ионизированного: 1,12–1,27 ммоль/л). Уровень интактного паратгормона (иПТТ) (референсный интервал: 1,6–6,9 пмоль/л) иммуноферментным методом с использованием анализатора «ELECSYS 2010» (Швейцария). Забор крови для определения иПТТ после ТЭ осуществляли из внутренней яремной вены (ВЯВ). Исследование по методике проведения соответствовало Хельсинской декларации, принятой в июне 1964 года (Хельсинки, Финляндия), пересмотренной в октябре 2000 года (Эдинбург, Шотландия). Для статистического расчёта была использована программа Excel (Microsoft Office, 2010). Характер



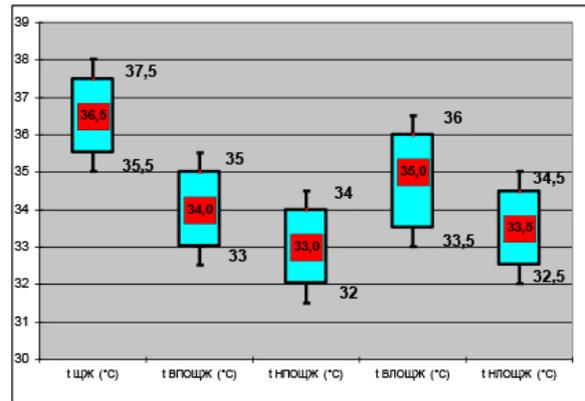
**Рис.1. Проведение термометрии тиреоидной ткани перед выполнением оперативного вмешательства**

распределения анализировался при помощи критериев Колмогорова–Смирнова. Параметрические показатели представлены в тексте в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Непараметрические показатели – в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля в формате  $Me [25; 75]$ . При нормальном распределении для определения различий между группами применялся  $t$ -критерий (Стьюдента), а при распределении отличном от нормального непараметрический критерий Манна – Уитни (критерий  $U$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов термометрии тиреоидной ткани перед началом мобилизации её не было установлено достоверных различий между средними значениями этих показателей в зависимости от характера патологического процесса в ЩЖ ( $pU$  УНЗ-УТЗ = 0,72;  $pU$  УНЗ-ДТЗ = 0,59;  $pU$  УТЗ-ДТЗ = 0,67). С учётом этих данных средний уровень исходной температуры ткани ЩЖ ( $t$  ЩЖ) составил  $36,5 [35; 37,5]^{\circ}C$  (см. рис. 2). В качестве рабочей гипотезы исследования мы предположили, что температура ОЩЖ после выполнения ТЭ также будет определяться не характером заболевания, послужившим поводом к операции, а техническими аспектами и деликатностью выполнения мобилизации ОЩЖ.

Следует отметить, что у всех пациентов, включённых в исследование, при осуществлении ТЭ удалось обнаружить, идентифицировать и визуально сохранить все ОЩЖ с питающими их сосудами. Случаев непредвиденного удаления ОЩЖ, травматического повреждения их с развитием макроскопически явной ишемии (сопровождающей-



**Рис. 2. Средние значения температурных показателей по данным интраоперационной термометрии тиреоидной ткани и околощитовидных желёз**

ся изменением окраски ОЩЖ), а также кровоизлияний не было.

При проведении термометрии оказалось, что средние значения температуры ОЩЖ оказались на  $2 \pm 0,5^{\circ}C$  ниже, чем  $t$  ЩЖ. Причём более низкая температура была отмечена при термометрии III пары ОЩЖ. Средние температурные показатели для правой нижней ОЩЖ ( $t$  ПНОЩЖ) составили  $33 [32; 34]$ ; левой нижней ( $t$  ЛНОЩЖ)  $33,5 [32; 34; 5]$ , в то время как аналогичные значения для верхней правой ОЩЖ ( $t$  ВПОЩЖ) были  $34 [33; 35]$ ; верхней левой ( $t$  ВЛОЩЖ)  $35 [33; 5; 36]$  (см. рис. 2). Мы расценили этот факт, как следствие недостаточности кровоснабжения ОЩЖ, причём в большей степени нижних, чем верхних.

Для объективизации полученных результатов проведено сравнение показателей интраоперационного определения уровня ПТГ с данными термометрии. Оказалось, что в тех случаях, когда снижение температуры ОЩЖ не превышало  $1,5-2^{\circ}C$ , уровень ПТГ оставался в пределах референсных значений ( $2,5 \pm 0,3$  пмоль/л). Если же средние температурные значения ОЩЖ более, чем на  $2,5-3^{\circ}C$  отличались от исходной температуры ткани ЩЖ, уровень ПТГ оказывался ниже референсного интервала и составил в среднем  $0,8 \pm 0,2$  пмоль/л. Такие данные были получены у трёх больных, оперированных по поводу ДТЗ и одного пациента, которому вмешательство было осуществлено по поводу УТЗ. В послеоперационном периоде у них была зарегистрирована гипокальциемия. Средние значения общего кальция сыворотки крови составили  $1,89 \pm 0,12$  ммоль/л, ионизированного –  $0,97 \pm 0,10$  ммоль/л. У двух пациентов имели место манифестные проявления этого осложнения. Для коррекции гипокальциемии осуществлялось внутривенное введение кальция глюконата в сочетании с таблетированными формами кальция карбоната (20 мг на кг массы тела) и активных метаболитов витами-

на D. У двух других восстановление кальциевого статуса достигнуто только пероральным приёмом кальция карбоната (10 мг на кг массы тела).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Планируя и проводя настоящее исследование, мы не стремились к созданию уникальной методики, альтернативной уже существующим способам интраоперационной визуализации и оценки жизнеспособности ОЩЖ, таким как инфракрасная лазерная флуоресцентная спектроскопия (NIR) или фотодинамическая визуализация с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Клиническая эффективность их оказалась весьма высока. Так, по мнению Е.А. Кирпа и соавт., применение 5-АЛК позволило предотвратить развитие ПОГПТ после ТЭ с лимфаденэктомией у 91% пациентов [2]. А по данным М.А. McWade et al., использование NIR позволило обнаружить ОЩЖ у 100% пациентов [6]. Вместе с тем, в ходе проведения исследования нам удалось реализовать поставленную задачу, заключающуюся в разработке простого, доступного и объективного метода интраоперационной детекции состояния ОЩЖ после выполнении ТЭ. Снижение средних значений t ОЩЖ менее, чем на 2°C, не приводило к значимому нарушению функции ОЩЖ, что подтверждено результатами интраоперационного определения ПТГ. В тоже время, уменьшение t ОЩЖ на 2,5–3°C являлось прогностическим фактором развития послеоперационной гипокальциемии.

В доступной литературе нам не удалось обнаружить результаты исследований, аналогичных нашему и сравнить полученные результаты. Сеем надеяться, что последующие исследования позволят получить достаточный клинический материал для оценки чувствительности и специфичности предложенной методики.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интраоперационная инфракрасная термометрия ОЩЖ позволяет прогнозировать нарушение кальциевого статуса после оперативных вмешательств на ЩЖ. Снижение температуры ОЩЖ после выполнения тиреоидэктомии косвенно свидетельствуют о нарушении их функции. По нашим данным критическим снижением температуры ОЩЖ по сравнению с исходной температурой тиреоидной ткани, коррелирующим с развитием послеоперационной гипокальциемии, является снижение изучаемых показателей более, чем на 2,5–3°C.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kuriloff D. B., Sanborn K. V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(5):616-22. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.026
2. Кирпа Е. А., Решетов И. В., Голубцов А. К., Славнова Е. Н. Методы визуализации паращитовидных желёз. *Онкохир.* 2013;5(1):66 – 72.
3. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K., Shimizu K. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid. *J Nippon Med Sch.* 2006;73(5):246-7. doi:10.1272/jnms.73.246.
4. Слепцов И. В., Черников Р. А., Бубнов А. Н., Федотов Ю. Н., Семенов А. А., Чинчук И. К., Макарьин В. А., Успенская А. А., Карелина Ю. В. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желёз при операциях на щитовидной железе. *Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2012;19(1):124–125.
5. Elbassiouny S., Fadel M., Elwakil T., Elbassiouny M. S. Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:71-78. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.11.004.
6. McWade M. A., Paras C., White L. M., Phay J. E., Mahadevan-Jansen A., Broome J. T. A novel optical approach to intraoperative detection of parathyroid glands. *Surgery.* 2013; 154(6): 1371-7; discussion 1377. doi:10.1016/j.surg.2013.06.046.
7. Suh Y. J., Choi J. Y., Chai Y. J., Kwon H., Woo J. W., Kim S. J., Kim K. H., Lee K. E., Lim Y. T., Youn Y. K. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc.* 2015;29(9): 2811-7. doi:10.1007/s00464-014-3971-2.
8. Baj J., Sitarz R., Łokaj M., Forma A., Czezelewski M., Maani A., Garruti G. Preoperative and Intraoperative Methods of Parathyroid Gland Localization and the Diagnosis of Parathyroid Adenomas. *Molecules.* 2020; Apr 9;25(7):1724. doi: 10.3390/molecules25071724.
9. Li Y., Jian W. H., Guo Z. M., Li Q. L., Lin S. J., Huang H. Y. A Meta-analysis of Carbon Nanoparticles for Identifying Lymph Nodes and Protecting Parathyroid Glands during Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; Jun; 152(6):1007-16. doi: 10.1177/0194599815580765.
10. Wang B., Du Z. P., Qiu N. C., Liu M. E., Liu S., Jiang D.Z., Zhang W., Qiu M. Application of carbon nanoparticles accelerates the rapid recovery of parathyroid function during thyroid carcinoma surgery with central lymph node dissection: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016; Dec; 36 (Pt A):164-169. doi:10.1016/j.ijssu.2016.10.037.

## REFERENCES

1. Kuriloff D. B., Sanborn K. V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(5):616-22. doi:10.1016/j.otohns.2004.04.026
2. Kirpa E. A., Reshetov I. V., Golubtsov A. K., Slavnova E. N. Methods for visualization of parathyroid gland. *Onkhirurgiya* 2013;5(1):66-72. (In Russ.)
3. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K., Shimizu K. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid. *J Nippon Med Sch.* 2006;73(5):246-7. doi: 10.1272/jnms.73.246.
4. Sleptsov I. V., Chernikov R. A., Bubnov A. N., Fedotov Yu. N., Semenov A. A., Chinchuk I. K., Makar'in V. A., Uspenskaya A. A., Karelina Yu. V. Photodynamic imaging of the parathyroid glands during thyroid surgery. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova* 2012; 19(1):124-125. (In Russ.)
5. Elbassiouny S., Fadel M., Elwakil T., Elbassiouny M. S. Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 21: 71-78. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.11.004.
6. McWade M. A., Paras C., White L. M., Phay J. E., Mahadevan-Jansen A., Broome J.T. A novel optical approach to intraoperative detection of parathyroid glands. *Surgery.* 2013; 154(6):1371-7; discussion 1377. doi:10.1016/j.surg.2013.06.046.
7. Suh Y. J., Choi J. Y., Chai Y. J., Kwon H., Woo J. W., Kim S. J., Kim K. H., Lee K. E., Lim Y. T., Youn Y. K. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc.* 2015;29(9):2811-7. doi:10.1007/s00464-014-3971-2.
8. Baj J., Sitarz R., Łokaj M., Forma A., Czezelewski M., Maani A., Garruti G. Preoperative and Intraoperative Methods of Parathyroid Gland Localization and the Diagnosis of Parathyroid Adenomas. *Molecules.* 2020; Apr 9;25(7):1724. doi: 10.3390/molecules25071724.
9. Li Y., Jian W.H., Guo Z.M., Li Q.L., Lin S.J., Huang H.Y. A Meta-analysis of Carbon Nanoparticles for Identifying Lymph Nodes and Protecting Parathyroid Glands during Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;Jun;152(6):1007-16. doi: 10.1177/0194599815580765.
10. Wang B., Du Z. P., Qiu N. C., Liu M. E., Liu S., Jiang D.Z., Zhang W., Qiu M. Application of carbon nanoparticles accelerates the rapid recovery of parathyroid function during thyroid carcinoma surgery with central lymph node dissection: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016; Dec;36 (Pt A):164-169. doi:10.1016/j.ijsu.2016.10.037.

## ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОМОНИТОРИНГА ГОРТАННЫХ НЕРВОВ ПРИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Мещеряков В. Л.<sup>1</sup>, Вертянкин С. В.<sup>2</sup>, Турлыкова И. А.<sup>3</sup>, Макарьин В. А.<sup>4</sup>, Знаменский А. А.<sup>1</sup>, Татарогло М. И.<sup>1</sup>, Царьков С. С.<sup>5</sup>, Иванова В. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЦКБ Управделами Президента РФ, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 15, Кунцевский район, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер». 410053, микрорайон Смирновское ущелье, 1с, Саратов, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», кафедра факультетской хирургии и онкологии, 410000, ул. Большая Садовая, 137, Саратов, Россия

<sup>4</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, 190103, наб. р. Фонтанки, д.154, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, 123182, Щукинская улица, дом 1, Москва, Россия

**Для корреспонденции:** Мещеряков Виталий Львович, к.м.н, врач-хирург, Хирургическое отделение № 1, ЦКБ Управделами Президента РФ ЦКБ Управделами Президента РФ, e-mail: vl.mesher@yandex.ru

**For correspondence:** Meshcheryakov Vitaliy Lvovich, PhD, surgeon, Surgical Department No. 1, Central Clinical Hospital Administrative Affairs of the President of the Russian Federation, e-mail: vl.mesher@yandex.ru

### Information about authors:

Meshcheryakov V. L., <https://orcid.org/0000-0002-9842-0016>

Turlykova I. A., <https://orcid.org/0000-0002-7935-0972>

Vertyankin S. V., <https://orcid.org/0000-0002-1089-7777>

Znamensky A. A., <https://orcid.org/0000-0002-7583-585X>

Makaryin V. A., <https://orcid.org/0000-0003-1710-8045>

Ivanova V. A., <https://orcid.org/0000-0002-3984-5399>

Tataroglo M. I., <https://orcid.org/0000-0003-3329-4650>

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать методологию осуществления интраоперационного нейромониторинга при видеоэндохирургических операциях на щитовидной железе. Материал и методы: На базе хирургического отделения №1 ЦКБ Управделами Президента РФ, Клиники факультетской хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» с мая 2013 по апрель 2020 года 412 больным с различной патологией щитовидной железы выполнены видеоэндохирургические вмешательства. Результаты. Нами осуществлялись следующие оперативные вмешательства тиреоидэктомии – в 112, гемитиреоидэктомии – в 145, субтотальные резекции – в 47 случаях. Объем щитовидной железы был от 17 до 200 мл. При этом мы стараемся придерживаться определенного алгоритма действий, учитывая так же что во время операции при раздражении гортанных нервов могут возникнуть разнообразные проблемы, которые дадут неправильный ответ к данным причинам относятся: анестезиологические факторы, некорректная работа активного электрода, технические погрешности самой операции. Выводы. Интраоперационный нейромониторинг для видеоэндоскопических вмешательств дает не сравнимую с открытыми операциями возможность визуализации всех анатомических структур, снижает риски травмирования гортанных нервов, позволяет отслеживать сигнал в режиме реального времени, улучшает качество интраоперационной навигации и безопасность хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы; эндоскопическая хирургия; нейромониторинг.

## ISSUES OF APPLICATION OF INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING OF THE LARYNX NERVES IN ENDOVIDEO SURGICAL OPERATIVE INTERVENTIONS ON THYROID GLAND

Meshcheryakov V. L.<sup>1</sup>, Vertyankin S. V.<sup>2</sup>, Turlykova I. A.<sup>3</sup>, Makaryin V. A.<sup>4</sup>, Znamensky A. A.<sup>1</sup>, Tataroglo M. I.<sup>1</sup>, Tsarkov S. S.<sup>5</sup>, Ivanova V. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital Administrative Affairs of the President of the Russian Federation Moscow, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Oncological Dispensary, Saratov, Russia

<sup>3</sup>Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>4</sup>Clinic for High Medical Technology. N.I. Pirogov St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### SUMMARY

Introduction: Among the specific complications of operations on the organs of the neck, the main place is occupied by a violation of the mobility of the vocal cords. Thanks to the introduction of non-invasive methods

for recording a signal from the vocal folds using intraoperative neuromonitoring (IONM), it became possible to assess the preservation of the laryngeal nerves, to avoid the development of bilateral paresis of the vocal cords, by assessing the preservation of nerves during the operation. Objective: to develop a methodology for the implementation of intraoperative neuromonitoring during video endosurgical operations on thyroid gland. Materials and methods: On the basis of the surgical department No. 1 of the Central Clinical Hospital, Administrative departments of the President of the Russian Federation, Clinic of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University V.I. Razumovsky" during May 2013-April 2020, 412 patients with various pathologies of the thyroid glands underwent videoendosurgical interventions. Results: We performed the following surgical interventions for thyroidectomy - 112, hemithyroidectomy - 145, subtotal resection - 47 cases. The volume of the thyroid gland was from 17 to 200 ml. At the same time, we try to adhere to a certain algorithm of actions, taking into account the fact that during the operation, irritation of the laryngeal nerves can cause a variety of problems that will give an incorrect answer to these reasons: anesthesiology factors, incorrect operation of the active electrode, technical errors of the operation itself. Conclusions: Intraoperative neuromonitoring for videoendoscopic interventions provides the ability to visualize all anatomical structures incomparable with open operations, reduces the risks of trauma to the laryngeal nerves, allows you to monitor the signal in real time, improves the quality of intraoperative navigation and the safety of surgical intervention.

**Key words: thyroid cancer; endoscopic surgery; neuromonitoring.**

На современном этапе хирургам приходится сталкиваться с возрастанием количества пациентов с эндокринной патологией, требующих оперативного лечения. Подобная ситуация способствует увеличению количества послеоперационных осложнений. Одна из самых распространенных проблем – нарушение функции гортани. Различные авторы, в своих работах приводят данные о повреждении возвратных нервов до 14% случаев [1]. В ряде случаев подобные осложнения могут сопровождаться незначительной симптоматикой в виде небольших нарушений фонации, наиболее грозно же проблемой является двусторонний парез, который может приводить не только к снижению качества жизни, но и нести непосредственную угрозу тяжелой асфиксии [2]. Как мера профилактики подобной ситуации предлагается визуальный контроль возвратных гортанных нервов при их полном выделении [3]. По современным представлениям нарушение функции возвратного гортанного нерва (ВГН) развивается за счет чрезмерной тракции либо термическим способом [4]. По литературным данным до 80% всех случаев нарушения подвижности голосовых связок обусловлено механическим воздействием на нерв или применением высокоэнергетических средств диссекции и гемостаза [5]. Становится очевидно, что рутинной визуализации явно недостаточно. Особенно это актуально при использовании эндоскопических методик, которые подразумевают широкое использование ультразвуковых диссекторов и средств биполярной коагуляции. С конца прошлого века начинается все более широкое применение электромиографического контроля гортанных нервов [6]. В буквально за полтора десятилетия в методику интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) внесены значительные инновации, позволяющих применять неинвазивные методы регистрации сигнала с нервной ткани [7]. Особенно актуальной представляется возможность фиксации на различных носителях характеристик ответного сигнала

[8], и самое важное – оператор в режиме реального времени может понять степень повреждения [9].

Возможно осуществление контроля в режиме реального времени, путем фиксации электрода на n. vagus [10]. В доступной нам литературе описываются ситуации, посвященные использованию метода в случаях высокой вероятности травмы нерва: повторные вмешательства, прогнозируемой трудности интраоперационной навигации, ситуациях, связанных с лечением в непрофильном стационаре [11]. Вопросам применения ИОНМ при эндоскопических операциях в печатных работах практически не уделяется внимания. Тем не менее эта проблема требует пристального изучения, поскольку данные оперативные вмешательства имеют свои особенности, которые накладывают отпечаток на применение ИОНМ.

Цель исследования: разработать методологию осуществления интраоперационного нейромониторинга при видеоэндохирургических операциях на щитовидной железе.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе хирургического отделения №1 ЦКБ Управделами Президента РФ, Клиники факультетской хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» при технической и методологической поддержке Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета с мая 2013 по апрель 2020 года 412 больным с различной патологией щитовидной и паращитовидных желез выполнены видеоэндохирургические вмешательства. Мы используем аксиллярно-маммарный доступ. Характеристика пациентов по полу: 393 женщины и 21 мужчина, средний возраст составил 35 лет. Диагноз после оперативного вмешательства: болезнь Грейвса в 21 случаях, токсическая аденома – у 37, узловой зоб с различной степенью функциональной активности, компрессионным

сидромом или косметическим дефектом – у 118, многоузловые поражения щитовидной железы с функциональной автономией или компрессионным синдромом – у 178 пациентов, злокачественные поражения щитовидной железы у 59.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами осуществлялись следующие оперативные вмешательства тиреоидэктомии – в 112, гемитиреоидэктомии – в 145, субтотальные резекции – в 47 случаях. Объем щитовидной железы был от 17 до 200 мл. Доступ был односторонний. Стандартным этапом мы считаем – визуализацию возвратных нервов и паращитовидных желез. Также при злокачественном поражении, мы удаляем VI зону, удаление III, IIIa, IV и V зон, учитывая наличие метастазов в лимфоузлы шеи, произведена в 12 случаях. С послеоперационным парезом нам пришлось столкнуться в 22 случаях, как правило, он купировался в сроки до 3-х месяцев. ИОНМ мы стараемся использовать как стандартный метод в ходе оперативного вмешательства, поскольку считаем обычную визуализацию недостаточной. При технически сложных операциях подобный подход позволяет достичь более комфортного и безопасного оперирования. При этом мы стараемся придерживаться определенного алгоритма действий:

1. Обязательной является оценка функции голосовых связок на дооперационном этапе.
2. Первоначальным действием является выделение и тестирование блуждающего нерва, что позволяет определить состоятельность всей «нервной цепочки».
3. Блуждающий нерв также должен быть протестирован на завершающем этапе операции – окончательный контроль проводимости.
4. Определение отсутствия нарушений функции голосовых связок в послеоперационном периоде.

При использовании ИОНМ для документальной фиксации результатов нами, по современным рекомендациям, применяются такие обозначения: V1 – n. vagus до начала основного этапа операции; R1 – возвратный нерв, до непосредственного вмешательства на щитовидной железе; R2 – возвратный нерв после удаления доли; V2 – n. vagus на завершающем этапе оперативного вмешательства; LOS – loss of signal отсутствие ответа от электрода. Важным моментом является возможность внесения протокол ИОНМ в историю болезни пациента. У 21 пациента при видеоэндоскопических операциях использовался ИОНМ, что дало возможность повысить уровень визуализации возвратных нервов и улучшить технические аспекты операции. Так же впервые применен постоянный нейромониторинг при эндоскопических операциях, в том числе двусторонний. Факторы, которые могут искажать картину давно известны: 1) наличие в зоне нерва крови или другой жидкости; 2) недостаточно плотное прилегания активного электрода к нерву; 3) высокая температура в зоне вмешательства, что особенно актуально при эндоскопических операциях, ввиду ограниченного пространства и применение высокоэнергетических средств диссекции и коагуляции; 4) миграция пассивных электродов или самой интубационной трубки. При эндоскопических операциях иногда присоединяется еще один фактор – высокое давление газа в операционной полости. Для уточнения расположения пассивных электродов на голосовых связках в начале операции применялись два метода: стимуляцию через гортань и тестирование блуждающего нерва с одной стороны. Главная задача – исключить миграцию интубационной трубки с электродами, поскольку в подавляющем большинстве случаев именно это является причиной нарушения ответного сигнала. Когда не получали хорошего сигнала, предполагали нарушение проводимости на ипсилатеральной стороне (как правило, связанную с интубационной трубкой). Если контралатеральный n. vagus давал достаточный ответ (что свидетельствовало о правильном положении интубационной трубки), то это расценивали как повреждение нерва. LOS (loss of signal) – отсутствие ответа регистрируется только в том случае, если ответ был сразу достаточным (амплитуда колебаний >100 мкВ). Когда этот показатель ниже 100 мкВ во время непрерывного раздражения (диапазон от 1 до 2 мА), считали, что имеет место разрыв прохождения сигнала по нерву и крайнему риску развития пареза. Возможность выявления пораженного сегмента в ряде случаев позволяла устранить причину его возникновения. Можно выделить два варианта повреждения: сегментарный и глобальный. В первом случае, мы имеем возможность установить зону повреждения и возможно ликвидировать ее. При втором варианте, мы имеем дело со значительным по протяженности повреждением, как правило внутри гортанном. Возникновение LOS говорит о том, что нерв на этой стороне поврежден (во всяком случае, временно), и хирургу следует оценить риски выполнения вмешательства на другой стороне. Все это позволяет избежать двусторонних парезов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Во время раздражения ГН могут возникнуть разнообразные проблемы, которые дадут неправильный ответ. Причины ошибок следующие.

1. Анестезиологические факторы: применение препаратов с прологированным действием миорелаксации; жидкость на уровне голо-

совой щели; транслокация эндотрахеальной трубки.

2. Некорректная работа активного электрода.
3. Технические погрешности самой операции: нерв недоступен из-за жидкости или тканей, соответственно отсутствие контакта с нервной тканью; наличие причин для шунтирования электросигнала. Этот аспект наиболее часто встречается именно при эндоскопических операциях, ввиду их технических особенностей.

Одним из перспективных направлений является непрерывный нейромониторинг, подразумевающий постоянную стимуляцию блуждающего нерва. Следует отметить, что постоянный нейромониторинг плохо применим для поиска гортанных нервов, особенно при эндоскопических операциях. Поэтому этот метод целесообразно дополнять классической методикой.

По нашему мнению, интраоперационный нейромониторинг должен применяться рутинно при операциях на щитовидной и околощитовидных железах.

#### ВЫВОДЫ

1. Современное оборудование для видеондоскопических вмешательств позволяет выполнить эндовидеохирургические операции на щитовидной железе. Эндоскопическая техника дает не сравнимую с открытыми операциями возможность визуализации всех анатомических структур.
2. Применение интраоперационного нейромониторинга существенно снижает риск травмы гортанных нервов, улучшает качество интраоперационной навигации и безопасность хирургического вмешательства, особенно при применении постоянного нейромониторинга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Joliat G. R., Guarnero V., Demartines N., Schweizer V., Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17). doi:10.1097/MD.00000000000006674
2. Anuwong A., Lavazza M., Kim H. Y., Wu C. W., Rausei S., Pappalardo V., Ferrari C. C., Inversini D., Leotta A., Biondi A., Chiang F. Y., Dionigi G. Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve

monitoring. *Updates Surg*. 2016;68(4):331-341. doi:10.1007/s13304-016-0393-9.

3. Chiang F. Y., Lu I. C., Kuo W. R., Lee K. W., Chang N. C., Wu C. W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery – the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery*. 2008;143(6): 743-749. doi:10.1016/j.surg.2008.02.006.
4. Snyder S. K., Lairmore T. C., Hendricks J. C., Roberts J. W. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008;206(1):123-130. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.017.
5. Dionigi G., Wu C. W., Kim H. Y., Rausei S., Boni L., Chiang F. Y. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Surg*. 2016;40(6):1373-1381. doi: 10.1007/s00268-016-3415-3.
6. Tschopp K., Probst R. New aspects in surgery of the thyroid gland with intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngorhinootologie*. 1994;73(11):568-572. doi: 10.1055/s-2007-997197.
7. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K., Brauckhoff M., Machens A., German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg*. 2008;32(7):1358-1366. doi:10.1007/s00268-008-9483-2.
8. Dionigi G., Barczynski M., Chiang F. Y., Dralle H., Duran-Poveda M, Iacobone M, Lombardi C P, Materazzi G, Mihai R, Randolph G W, Sitges-Serra A. Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *J Endocrinol Invest*. 2010;33(11):819-822. doi: 10.1007/BF03350349.
9. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K. P. Nguyen Thanh, R. Schneider, A. Machens. Loss of the nerve monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *Br J Surg*. 2012;99(8):1089-1095. doi: 10.1002/bjs.8831.
10. Phelan E., Schneider R., Lorenz K., Dralle H., Kamani D., Potenza A., Sritharan N., Shin J., Randolph G. W. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *Laryngoscope*. 2014;124(6): 1498-1505. doi: 10.1002/lary.24550.
11. Румянцев П. О. Интраоперационный нейромониторинг как метод функциональной визуализации двигательных нервов. *Опухоли головы и шеи*. 2012;4:49-53. doi:10.17650/2222-1468-2012-0-4-49-52

#### REFERENCES

1. Joliat G. R., Guarnero V., Demartines N., Schweizer V., Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17). doi:10.1097/MD.00000000000006674
2. Anuwong A., Lavazza M., Kim H. Y., Wu C. W., Rausei S., Pappalardo V., Ferrari C. C., Inversini D.,

- Leotta A., Biondi A., Chiang F. Y., Dionigi G. Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring. *Updates Surg.* 2016;68(4):331-341. doi:10.1007/s13304-016-0393-9.
3. Chiang F. Y., Lu I. C., Kuo W. R., Lee K. W., Chang N. C., Wu C. W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery – the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery.* 2008;143(6): 743-749. doi:10.1016/j.surg.2008.02.006.
4. Snyder S. K., Lairmore T. C., Hendricks J. C., Roberts J. W. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2008;206(1):123-130. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.017.
5. Dionigi G., Wu C. W., Kim H. Y., Rausei S., Boni L., Chiang F. Y. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Surg.* 2016;40(6):1373-1381. doi: 10.1007/s00268-016-3415-3.
6. Tschopp K., Probst R. New aspects in surgery of the thyroid gland with intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngorhinootologie.* 1994;73(11):568-572. doi: 10.1055/s-2007-997197.
7. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K., Brauckhoff M., Machens A., German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg.* 2008;32(7):1358-1366. doi:10.1007/s00268-008-9483-2.
8. Dionigi G., Barczynski M., Chiang F. Y., Dralle H., Duran-Poveda M, Iacobone M, Lombardi C P, Materazzi G, Mihai R, Randolph G W, Sitges-Serra A. Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):819-822. doi: 10.1007/BF03350349.
9. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K. P. Nguyen Thanh, R. Schneider, A. Machens. Loss of the nerve monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *Br J Surg.* 2012;99(8):1089-1095. doi: 10.1002/bjs.8831.
10. Phelan E., Schneider R., Lorenz K., Dralle H., Kamani D., Potenza A., Sritharan N., Shin J., Randolph G. W. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *Laryngoscope.* 2014;124(6):1498-1505. doi:10.1002/lary.24550.
11. Romyantsev P. O. Intraoperative neuromonitoring as a method of functional visualization of motor nerves. *Tumors of head and neck.* 2012;4:49-53. (In Russ.) doi:10.17650/2222-1468-2012-0-4-49-52

## КОМПРЕССИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Керимов Э. Я., Самарин С. А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

**For correspondence:** Mykhaylichenko Vyacheslav Yurievich, MD, Head of the department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

### Information about authors:

Mykhaylichenko V. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Karakursakov N. E., <http://orcid.org/0000-0002-6691-9349>

Bezrukov O. F., <https://orcid.org/0000-0002-9249-7450>

Kerimov E. Ya., <https://orcid.org/0000-0002-0140-1610>

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

### РЕЗЮМЕ

Авторами проанализированы литературные данные и собственный опыт лечения пациентов с компрессионным синдромом. Цель нашего исследования изучить наличие компрессионного синдрома у пациентов с патологией щитовидной железы. Материал и методы исследования. В наше исследование вошел анализ 131 пациента находящегося в стационаре Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки с 2019 по 2020 года. Мы изучили клиническую картину пациентов с диффузно-токсическим зобом; доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы при шейно-загрудинном их расположении; рак щитовидной железы; лимфомы щитовидной железы, которым выполняли декомпрессионные операции, остальных пациентов с данной патологией отправляли на химиотерапию+моноклональные антитела. Результаты и их обсуждения. Таким образом, односторонний парез голосовой связки наблюдался нами в 27,5%, двусторонний – 6,1%, дисфагия – в 17,6%, синдром верхней полой вены в 20,6% и нарушение функции дыхания – 58,8%. Выводы. Компрессионный синдром наблюдался в всех случаях лимфомы щитовидной железы, причем комплексный с сдавлением нескольких органов. Комплексный компрессионный синдром наблюдался в 193% при доброкачественных узловых образованиях щитовидной железы (ДУОЩЖ), 90% - диффузно-токсическом зобе, 113% - раке щитовидной железы и 317% - лимфоме щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; заболевания; компрессионный синдром.

### COMPRESSION SYNDROME IN THYROID PATHOLOGY

Mykhaylichenko V. Yu., Karakursakov N. E., Bezrukov O. F., Kerimov E. Ya., Samarin S. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The authors analyzed the literature data and their own experience in treating patients with compression syndrome. The aim of our study is to study the presence of compression syndrome in patients with thyroid disease. Methods. Our study included an analysis of 131 patients in the hospital of the Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke from 2019 to 2020. We examined the clinical picture of patients with diffuse toxic goiter; benign nodular formations of the thyroid gland with their cervical-retrosternal location; thyroid cancer; lymphomas of the thyroid gland, which performed decompression operations, the remaining patients with this pathology were sent for chemotherapy + monoclonal antibodies. Results. Thus, we observed unilateral paresis of the vocal cord in 27.5%, bilateral - 6.1%, dysphagia - 17.6%, superior vena cava syndrome - 20.6%, and respiratory dysfunction - 58.8%. Conclusions. Compression syndrome was observed in all cases of thyroid lymphoma, and complex with compression of several organs. Complex compression syndrome was observed in 193% of patients with benign nodular formations of the thyroid gland, 90% of diffuse toxic goiter, 113% of thyroid cancer and 317% of thyroid lymphoma.

**Key words:** thyroid gland; diseases; compression syndrome.

Несмотря на то, что хирургическое лечение патологии щитовидной железы (ЩЖ) носит преимущественно плановый порядок, возникают клинические ситуации, требующие срочной декомпрессии проходимости верхних дыхательных путей [1]. Следует учитывать, что данное состояние возникает, как правило, у пожилых пациентов с

большим количеством сопутствующей патологии. Тем не менее по возможности следует отдавать предпочтение тиреоидэктомии, так как в противном случае высок риск рецидива заболевания [2; 3]. Некоторые авторы при шейно-загрудинном расположении зоба рекомендуют удалять ЩЖ из биполярного: шейного и правостороннего торако-

томического разреза [4; 5]. С целью уменьшения перинеурального отека и улучшение мобилизации ЩЖ, некоторые авторы предлагают вводить глиатилин и актовегин в трахеопищеводную борозду, хотя при наличии нейромониторинга, возможно не так актуальны данные манипуляции [6]. Компрессионный синдром (КС) может проявляться клинически в связи с сдавлением трахеи, пищевода, кровеносных сосудов и нервов, в связи с этим возникает дисфагия, стридор с кашлем, трахеомалляция, асфиксия, синдром верхней полой вены, синдрома Орнера, Бернара-Горнера, компрессии диафрагмального нерва и др. С увеличением степени компрессии возрастает число атипичных проявлений КС (одышка в покое, головная боль, осиплость голоса, боль при глотании пищи, разница артериального давления, пульса и др.) [7; 8]. В ряде случаев возникает симптом верхней полой вены, которая проявляется припухлостью верхних конечностей и лица, расширение сети подкожных вен шеи и передней грудной стенки [9; 10]. С помощью дуплексного сканирования можно выявить нарушение скорости кровотока по сравнению с нормой и определить наличие или отсутствие тромботических масс. Как правило, яремные вены смещались вместе с сонными артериями и восстановление патологического расширения яремных вен выше сдавления, полностью восстанавливается после оперативного лечения [11]. КС является, как правило, причиной смерти больных с запущенным раком ЩЖ [12]. Многоузловой зоб с КС возникает как правило у лиц старше 55 лет, предоперационной эволюцией щитовидной железы более 10 лет и в 75% внутригрудным компонентом [3]. Интересен факт, что процент субстернальных масс, размер зоба на уровне грудного входа, отношение размера зоба к телу позвонка на уровне грудного входа и размер ретростернального перешейка не коррелировало с клиническими симптомами загрудинного зоба с КС [13].

Для диагностики КС чаще используют спирометрию, по которой можно прогнозировать развитие критического состояния и определить сроки выполнения декомпрессионной операции [14; 15; 16]. При объеме ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>, обязательным обследованием должно быть выполнение КТ и МРТ [17; 18]. И.Н. Пиксин и соавт. [19] предложили оценивать КС по бальной шкале: одним баллом за незначительное выражение признака, двумя баллами – за умеренную выраженность и тремя – за выраженное проявление признака. Шкала стратификации тяжести КС предусматривает ранжирование по количеству баллов, набранных в ходе оценки результатов диагностических процедур. Максимальное количество баллов может быть не более 20. По степени тяжести КС выделяем 4 степени, основанные на сумме баллов: I степень - «пограничная»

(0–3 балла); II — легкая (3–5 балла); III — средней степени тяжести (5–15 баллов) и IV – тяжелый КС (15–20 баллов). I уровень диагностики охватывает всех пациентов с зобом и включает сбор анамнеза с прицелом на компрессию (дисфагия, чувство кома в горле, нарастающая одышка), клинические пробы (пальпация ЩЖ, «позиционная проба», выявление «знака Пембертона»), пальпацию и ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ на цифровых ультразвуковых системах экспертного класса «Toshiba», рентгенографию грудной клетки в двух проекциях. При невозможности визуализации голосовых складок при эхографии показана прямая ларингоскопия (или фиброларингоскопия). II уровень проводится пациентам, имеющим 4–5 баллов при обследовании по программе первого уровня. Этот этап включает рентгенографию грудной клетки с контрастированием пищевода, бронхоскопию и МСКТ средостения органов грудной клетки. III уровень обследования рекомендуется при подозрении на редкие формы КС у пациентов с положительными результатами на предыдущих этапах. При этом выполняются МРТ шеи, головного мозга, КТ-ангиографию головного мозга, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий шеи и головного мозга.

Цель нашего исследования изучить частоту КС у пациентов с патологией ЩЖ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наше исследование вошел анализ 131 пациента находящегося в стационаре Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки с 2019 по 2020 года. Мы изучили клиническую картину пациентов с диффузным токсическим зобом, доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ при шейно-загрудинном их расположении, раком ЩЖ, лимфомой ЩЖ, которым выполняли декомпрессионные операции или проводили циторедуктивное лечение. Из изучаемых клинических параметров уделяли внимание парезу голосовых связок, дисфагии, синдрому верхней полой вены и нарушению функции дыхания за счет сдавления трахеи.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена в таблице 1 структура патологии ЩЖ и КС. Односторонний парез голосовой связки наблюдался у 28,6% пациентов с загрудинным расположением ДУОЩЖ, в 3,8% пациентов при ДТЗ и в 57,8% случаев при раке ЩЖ. При лимфоме ЩЖ мы наблюдали только двусторонний парез связок, это связано с равномерным разрастанием опухолевых тканей вокруг трахеи, сдавление происходит с двух сторон. При раке ЩЖ двусторонний парез наблюдался в 4,4% случаях при местно-распространенном раке и в одном случае анапластиче-

ском рака ЩЖ, в остальных случаях наблюдался односторонний процесс, со стороны роста опухоли. Дисфагия наблюдалась в 14,3% у пациентов с ДУОЩЖ, 5,8% - с ДТЗ, 24,4% - при раке ЩЖ, 83,3% при лимфоме ЩЖ. Синдром верхней полой вены

наблюдался в 61,5% при загрудинном расположении ДУОЩЖ, 9,6% при ДТЗ, 8,9% при раке ЩЖ и 33,3% при лимфоме ЩЖ. Нарушение функции дыхания наблюдалось в 92,9%, в 71,2% при ДТЗ, 17,8% при раке ЩЖ и в 100% при лимфоме ЩЖ.

Таблица 1

## Структура патологии ЩЖ и КС

Параметр	ДУОЩЖ загрудинные (28)		ДТЗ (52)		Рак ЩЖ (45)		Лимфома ЩЖ (6)		Всего (131)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Односторонний парез голосовой связки	8	28,6	2	3,8	26	57,8	-	-	36	27,5
Двусторонний парез голосовых связок	-	-	-	-	2	4,4	6	100	8	6,1
Дисфагия	4	14,3	3	5,8	11	24,4	5	83,3	23	17,6
Синдром верхней полой вены	16	61,5	5	9,6	4	8,9	2	33,3	27	20,6
Нарушение функции дыхания	26	92,9	37	71,2	8	17,8	6	100	77	58,8

Примечание: ДУО – доброкачественные узловые образования; ДТЗ – диффузный токсический зоб.

Таким образом, односторонний парез голосовой связки наблюдался нами в 27,5%, двусторонний – 6,1%, дисфагия – в 17,6%, синдром верхней полой вены в 20,6% и нарушение функции дыхания – 58,8%.

## ВЫВОДЫ

1. КС наблюдался во всех случаях лимфомы ЩЖ, причем со сдавлением нескольких органов.
2. Клиническое проявление компрессионного синдрома чаще наблюдался в нарушении функции дыхания и одностороннем парезе голосовой связки при изучаемой патологии ЩЖ.
3. После оперативного лечения синдром верхней полой вены был ликвидирован во всех случаях, дисфагия осталась в 2 случаях при раке ЩЖ, в 4 случаях при раке ЩЖ остался парез голосовой связки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Щеголев А. А., Ларин А. А., Хитрова Е. Н., Коган М. А., Когут О. Б.

Неотложная резекция щитовидной железы у 80-летней пациентки с загрудинным зобом и компрессионным синдромом. Клиническая геронтология. 2010;16(7-8):64-65.

2. Шулутко А. М., Семиков В. И., Грязнов С. Е., Паталова А. Р., Горбачева А. В., Казакова В. А. Трудности экстренного хирургического лечения больных зобом с острой дыхательной недостаточностью в результате компрессионного синдрома (клинические наблюдения). Московский хирургический журнал. 2015;3(43):5-11.

3. Ríos A., Rodríguez J. M., Canteras M., Galindo P. J., Tébar F. J., Parrilla P. A surgical Management of Multinodular Goiter with compression symptoms. Arch. Surg. 2005;140:49-53. doi:10.1001/archsurg.140.1.49

4. Zahra A., Abdallah O., Farag G. A. Giant Cervical Goiter With Posterior Mediastinal Extension. Cureus. 2017;9(7):1450. doi:10.7759/cureus.1450

5. Di Crescenzo V., Vitale M., Valvano L., Napolitano F., Vatrella A., Zeppa P., De Rosa G., Amato B., Laperuta P. Surgical management of cervico-mediastinal goiters: Our experience and review of the literature. Int J Surg. 2016;28:47-53. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.048

6. Аскеров М. Р., Турлыкова И. А. Пути улучшения качества жизни и профилактика специфических осложнений у больных с доброкачественными болезнями щитовидной железы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(4):671-673.

7. Пиксин И. Н., Любичкий А. В., Давыдкин В. И., Вилков А. В., Голубев А. Г., Кечайкин А. Н. Компрессионный синдром при заболеваниях щитовидной железы и способы его коррекции. Медицинский альманах. 2014;3(33):143-145.

8. Михайличенко В. Ю., Безруков О. Ф., Самарин С. А., Зима Д. В., Штода Д. Е., Андроник Ю. А. Рак в остатке тиреоидной ткани после органосохраняющих операций по поводу доброкачественных заболеваний. В сборнике: Актуальные проблемы эндокринной хирургии. Материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии. 2018;63-67.

9. McNeill C. J., Sinnott J. D., Howlett D. Bilateral brachiocephalic vein compression: an unusual and rare presentation of multinodular goitre. *BMJ Case Rep.* 2016;8:2170-2074. doi:10.1136/bcr-2016-217074

10. Михайличенко В. Ю., Штода Д. Е., Резниченко А. М., Древетняк А. А., Кисляков В. В., Гавриленко С. П., Самарин С. А. Сравнительная оценка дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы (ретроспективное исследование). *Современные проблемы науки и образования.* 2017;5:25.

11. Овчинников В. А., Овчинников Е. А., Меньков А. В., Стрельцов А. А., Максимова И. Ю., Барсков А. Н. Современные методы диагностики и срочные оперативные вмешательства при компрессии магистральных сосудов загрудными узловыми образованиями щитовидной железы. *МедиАль.* 2015;2(16):36-39.

12. Гостимский А. В., Селиханов Б. А. Ургентные операции на щитовидной железе у больных с компрессионным синдромом. *Медицина: теория и практика.* 2017;2(1):20-23.

13. Mackle T., Meaney J. and Timon C. Tracheoesophageal compression associated with substernal goitre. Correlation of symptoms with cross-sectional imaging findings. *The Journal of Laryngology and Otology* 2007; 121(4):358-361. doi: 10.1017/S0022215106004142

14. Гостимский А. В., Романчишен А. Ф., Селиханов Б. А., Лисовский О. В. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией органов шеи и средостения. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019;S1:60-63.

15. Романчишен А. Ф., Романчишен Ф. А., Карпатский И. В., Вабалайте К. В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр.* 2013;4(4):103-115.

16. Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб, ИПК Вести, 2009.

17. Пампутис С. Н., Беляков И. Е., Дякив А. Д., Александров Ю. К. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров. *Практическая медицина.* 2019;17(4):145-148. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136

18. Пиксин И. Н., Вилков А. В., Давыдкин В. И., Голубев А. Г., Пряников И. Р. Особенности ле-

чебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3-2):221-226.

19. Пиксин И. Н., Давыдкин В. И., Вилков А. В., Голубев А. Г., Пряников И. Р. Стратификация тяжести компрессионного синдрома у больных зобом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2017;3:158-163.

#### REFERENCES

1. Schegolev A. A., Larin A. A., Khitrova E. N., Kogan M. A., Kogut O. B. Emergency resection of the thyroid gland in an 80-year-old patient with retrosternal goiter and compression syndrome. *Klinicheskaja gerontologija.* 2010;16(7-8):64-65. (In Russ.).

2. Shulutko A. M., Semikov V. I., Gryaznov S. E., Patalova A. R., Gorbacheva A. V., Kazakova V. A. Difficulties of emergency surgical treatment of patients with goiter with acute respiratory failure as a result of compression syndrome (clinical observations). *Moscow Surgical Journal.* 2015;3(43):5-11. (In Russ.).

3. Ríos A., Rodríguez J. M., Canteras M., Galindo P. J., Tébar F. J., Parrilla P. A surgical Management of Multinodular Goiter with compression symptoms. *Arch. Surg.* 2005;140:49-53. doi:https://doi.org/10.1001/archsurg.140.1.49

4. Zahra A., Abdallah O., Farag G. A. Giant Cervical Goiter With Posterior Mediastinal Extension. *Cureus.* 2017;9(7):1450. doi:10.7759/cureus.1450

5. Di Crescenzo V., Vitale M., Valvano L., Napolitano F., Vatrella A., Zeppa P., De Rosa G., Amato B., Laperuta P. Surgical management of cervico-mediastinal goiters: Our experience and review of the literature. *Int J Surg.* 2016;28:47-53. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.048

6. Askerov M. R., Turlykova I. A. Ways to improve the quality of life and prevention of specific complications in patients with benign thyroid diseases. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2017;7(4):671-673. (In Russ.).

7. Piksini I. N., Lyubitsky A. V., Davydkin V. I., Vilkov A. V., Golubev A. G., Kechaykin A. N. Compression syndrome in diseases of the thyroid gland and methods for its correction. *Medicinskij al'manah.* 2014;3(33):143-145. (In Russ.).

8. Mykhaylichenko V. Yu., Bezrukov O. F., Samarina S. A., Zima D. V., Shtoda D. E., Andronik Yu. A. Cancer in the remainder of thyroid tissue after organ-preserving surgery for benign diseases. *Aktual'nye problemy jendokrinnoj hirurgii Materialy XXVIII Rossijskogo simpoziuma po jendokrinnoj hirurgii.* 2018;63-67. (In Russ.).

9. McNeill C. J., Sinnott J. D., Howlett D. Bilateral brachiocephalic vein compression: an unusual and rare presentation of multinodular goitre. *BMJ Case Rep.*

10. Mykhaylichenko V. Yu., Shtoda D. E., Reznichenko A. M., Drevetnyak A. A., Kislyakov V. V., Gavrilenko S. P., Samarin S. A. Comparative assessment of the differential diagnosis of benign and malignant neoplasms of the thyroid gland (retrospective study). *Modern problems of science and education*. 2017;5:25. (In Russ.)

11. Ovchinnikov V. A., Ovchinnikov E. A., Menkov A. V., Streltsov A. A., Maksimova I. Yu., Barskov A. N. Modern diagnostic methods and urgent surgical interventions for compression of the great vessels by the retrosternal nodules of the thyroid gland. *MediAl*. 2015;2(16):36-39. (In Russ.)

12. Gostimsky A. V., Selikhanov B. A. Urgent thyroid surgery in patients with compression syndrome. *Medicina: teorija i praktika*. 2017;2(1):20-23.

13. Mackle T., Meaney J., Timon C. Tracheoesophageal compression associated with substernal goitre. Correlation of symptoms with cross-sectional imaging findings. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2007; 121(4):358-361. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215106004142>

14. Gostimsky A. V., Romanchishen A. F., Selikhanov B. A., Lisovsky O. V. Urgent operations

for diseases of the thyroid gland complicated by compression of the neck and mediastinum. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2019;S1:60-63. (In Russ.)

15. Romanchishen A. F., Romanchishen F. A., Karpatsky I. V., Vabalaite K. V. Urgent surgical interventions for diseases of the thyroid gland and complications of the early postoperative period. *Pediatrist*. 2013;4(4):103-115. (In Russ.)

16. Romanchishen A. F. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. SPb, IPK Vesti, 2009.

17. Pamputis S. N., Belyakov I. E., Dyakiv A. D., Aleksandrov Yu. K. Features of preoperative examination of patients with large goiter. *Practical medicine*. 2019;17(4):145-148. (In Russ.). doi:10.32000/2072-1757-2019-4-133-136

18. Piksin I. N., Vilkov A. V., Davydkin V. I., Golubev A. G., Pryanikov I. R. Features of treatment and diagnostic tactics for compression syndrome in patients with benign thyroid diseases. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3-2):221-226. (In Russ.)

19. Piksin I. N., Davydkin V. I., Vilkov A. V., Golubev A. G., Pryanikov I. R. Stratification of the severity of compression syndrome in patients with goiter. *Bulletin of new medical technologies*. 2017;3:158-163. (In Russ.)

УДК: 616.447-089.87

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-148-154

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЭТАПНОЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

Пампутис С. Н.<sup>1</sup>, Патрунов Ю. Н.<sup>2</sup>, Лопатникова Е. Н.<sup>1</sup>, Пампутис Д. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургических болезней, ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 15000, ул. Революционная, д.5, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль», Ярославль, Россия

**Для корреспонденции:** Пампутис Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, e-mail: pamputis@yandex.ru.

**For correspondence:** Sergey N. Pamputis, MD, Department of Surgery of Yaroslavl State Medical University, e-mail: pamputis@yandex.ru.

### Information about authors:

**Pamputis S. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

**Patrunov Y. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

**Lopatnicova E. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-9449-3955>

**Pamputis D. S.**, <https://orcid.org/0000-0003-3828-9762>

### РЕЗЮМЕ

Удаление измененной околощитовидной железы является единственным радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза. Определенный интерес вызывают отдаленные результаты применения малоинвазивной паратиреоидэктомии под ультразвуковой навигацией с использованием чрескожной лазерной абляции. Цель – оценка отдаленных результатов применения ультразвуку-контролируемой чрескожной лазерной абляции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по результатам основных лабораторных показателей. Данная методика подразумевает поэтапное удаление околощитовидной железы в амбулаторно-поликлинических условиях. В исследование было включено 22 пациента с первичным гиперпаратиреозом. Всем пациентам проводилась дооперационная топическая диагностика с использованием ультразвукового метода и пункционной биопсии с гормональным исследованием в аспирационном материале и лабораторная диагностика в до и послеоперационном периоде с изучением уровней паратиреоидного гормона и ионизированного кальция.

В 86% основные лабораторные показатели снизившись до референсных значений через 1 месяц после операции, сохранились на этом же уровне и по прошествии 5 лет. В 14% была выявлена персистенция и рецидив заболевания. Проведенный анализ результатов лабораторной диагностики свидетельствует о долгосрочном, длительном снижении основных лабораторных показателей.

Выявленная эффективность (в 86%) в отдаленном периоде позволяет говорить о жизнеспособности данного варианта паратиреоидэктомии и возможности его применения в качестве радикального лечения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Обязательным условием для получения желаемого результата является отбор пациентов и выполнение паратиреоидэктомии специально обученными хирургом и врачом ультразвуковой диагностики.

**Ключевые слова:** паратиреоидэктомия, первичный гиперпаратиреоз, чрескожная лазерная абляция, отдаленные результаты.

### DISTANT RESULTS OF STAGE-BY-STAGE PARATHYROIDECTOMY

Pamputis S. N.<sup>1</sup>, Patrunov Y. N.<sup>2</sup>, Lopatnicova E. N.<sup>1</sup>, Pamputis D. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Clinical Hospital Russian Railways-Medicine Yaroslavl, Yaroslavl, Russia

### SUMMARY

Removal of the altered parathyroid gland is the only radical method of treating primary hyperparathyroidism. Distant results of application of low-invasive parathyroidectomy under ultrasound-guided using percutaneous laser ablation. The aim of the study was to assess the long-term results of the use of ultrasound-guided percutaneous laser ablation in patients with primary hyperparathyroidism based on the results of the main laboratory indicators. This technique implies stage-by-stage removal of the parathyroid gland in outpatient-polyclinic conditions. The study included 22 patients with primary hyperparathyroidism. All patients underwent pre-operative topical diagnosis using ultrasound method and fine-needle aspiration biopsy with hormonal examination in aspiration material and laboratory diagnosis in pre and post-operative period with study of parathyroid hormone and ionized calcium levels.

In 86%, the main laboratory indicators, having decreased to reference values 1 month after the operation, remained at the same level and after 5 years. In 14%, persistence and recurrence of the disease were revealed. The carried-out analysis of results of laboratory diagnostics confirms long-term, long decrease in the key laboratory indicators. The detected effectiveness (in 86%) in the distant period allows to speak about viability of this variant of parathyroidectomy and possibility of its application as radical treatment in patients with primary hyperparathyroidism.

A prerequisite for obtaining the desired result is patient selection and parathyroidectomy performed by a specially trained surgeon and ultrasonic diagnostic doctor.

**Key words:** parathyroidectomy; primary hyperparathyroidism; transcutaneous laser ablation; remote results.

В настоящее время патология околощитовидных желез, и первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в том числе, относятся к состояниям, которые требуют грамотного лечебно-диагностического подхода [1]. Специалисты, изучающие первичный гиперпаратиреоз сходятся во мнении о хирургическом удалении увеличенной околощитовидной железы (ОЩЖ), как о единственном радикальном и патогенетически обоснованном способе лечения ПГПТ [2]. Раннее выявление ПГПТ с последующим оперативным лечением способствуют улучшению «качества жизни» пациента [3] и предупреждению развития нарушений со стороны внутренних органов [4]. Современная эндокринная хирургия имеет в своем арсенале различные варианты паратиреоидэктомии. Наиболее используемыми являются открытые минимально-инвазивные, видеоассистированные и робот-ассистированные операции [5; 6; 7], что вывело ПГПТ в наиболее распространенное в Российской Федерации заболевание, которое успешно лечится эндокринными хирургами [8]. Другим интересным направлением в хирургическом лечении ПГПТ являются минимально-инвазивные ультразвук-контролируемые паратиреоидэктомии с применением радиочастотной, микроволновой и лазерной абляции [9; 10]. К самым последним разработкам способов удаления ОЩЖ относится способ не инвазивного удаления ОЩЖ с использованием высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой (HIFU) деструкции [7; 11]. При этом, ультразвук-контролируемые паратиреоидэктомии не нашли широкого применения в паратиреоидной хирургии ни в России, ни за рубежом. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза «из-за низкой эффективности и частых побочных эффектов». Однако, ряд зарубежных авторов указывают на высокую эффективность и отсутствие осложнений при выполнении радиочастотной, микроволновой или лазерной абляции увеличенной ОЩЖ [12; 13; 14]. Подобные варианты паратиреоидэктомии рассматриваются как альтернативный вариант для пациентов с высоким анестезиологическим риском и для пациентов, отказывающихся от оперативного лечения [14; 15].

Имеющееся большое количество вариантов паратиреоидэктомий, требует научно-обоснованного подхода к выбору оперативной тактики. В связи с этим, на фоне спорных данных об эффективности ультразвук-контролируемой паратиреоидэктомии, незначительного количества выполненных исследований и отсутствии исследований на большом количестве пациентов, изучение отдаленных результатов применения ультразвук(УЗ)-контролируемой паратиреоидэктомии с использованием чрескожной лазерной абляции (ЧЛА) несомненно является актуальной.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты применения поэтапной УЗ-контролируемой паратиреоидэктомии с применением ЧЛА.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2019 годы нами выполнена поэтапная УЗ-контролируемая паратиреоидэктомия с применением ЧЛА 56 пациентам с ПГПТ. Из них только у 22 пациентов удалось проанализировать отдаленные результаты: по истечении 5 и более лет (2012 - 2015 гг.) после последнего сеанса ЧЛА.

Уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) и ионизированного кальция (Са<sup>++</sup>) в сыворотке крови являлись основными лабораторными показателями. Для выявления клинической формы ПГПТ также оценивали уровни витамина Д, фосфора, щелочной фосфатазы и суточную экскрецию кальция с мочой. Уточнение клинической формы ПГПТ проводили с помощью инструментальных методов: УЗИ мочевого пузыря и органов брюшной полости, остеоденситометрии и рентгенографии костной системы. Топическая диагностика подразумевала применение инвазивных и не инвазивных методов: УЗИ ОЩЖ и тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с гормональным исследованием. У всех пациентов была определена только одна измененная ОЩЖ, визуализированная в ортотопическом положении.

Поэтапная ультразвук-контролируемая паратиреоидэктомия с использованием ЧЛА выполнялась согласно известной методике [16], которая подразумевает поэтапное (за несколько сеансов) удаление ОЩЖ при использовании диодного медицинского лазера «Лами» (рис. 1). Исследуемым пациентам было выполнено от 1 до 4 сеансов ЧЛА, количество которых определялось индивидуально согласно представленной схеме (рис. 2).

Методика подразумевает участие врача-хирурга и специально подготовленного врача ультразвуковой диагностики, осуществляющего навигацию и контроль выполнения в течение всего сеанса. Помимо этого, перед выполнением данной методики осуществлялся отбор пациентов согласно критериям: лабораторно подтвержденный ПГПТ, наличие одной измененной ОЩЖ размером до 2 см, наличие которой подтверждено УЗИ и ТАПБ/ПТГ, отсутствие подвижности измененной ОЩЖ, расположение измененных ОЩЖ вдали от жизненно важных анатомических образований, пожилые пациенты с высоким анестезиологическим риском, персистирующий ПГПТ.

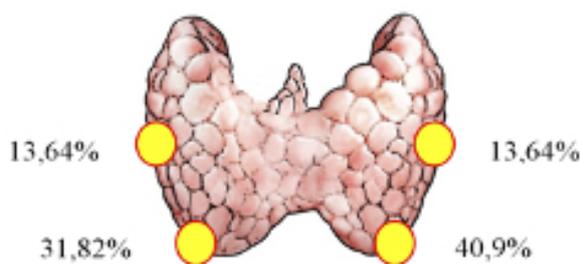
Противопоказаниями являлись острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, заболевания системы крови, психические заболевания, заболевания паренхиматозных органов в стадии обострения. Паратиреоидэктомия



**Рис. 1.** Диодный медицинский лазер «Лами»; б) схема предположительного количества сеансов ЧЛА в зависимости от наличия или отсутствия изменения объема ОЩЖ после первого сеанса



**Рис. 2.** Схема определения количества сеансов ЧЛА в зависимости от наличия или отсутствия изменения объема ОЩЖ после первого сеанса



**Рис.3.** Локализация измененной ОЩЖ

выполнялась по общепризнанным показаниям, изложенным в Российских национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза.

Критериями эффективности паратиреоидэктомии в отдаленном периоде считали сохранение уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> на целевом уровне через 5 лет после операции.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на IBM PC совместимом компьютере с использованием MedCalc Statistical Software version 15.8 и пакета прикладных программ STATISTICA, version 10, StatSoft, Inc. (2011). Различия считались достоверными при достижении критического уровня, не превышающего 5%.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Одномоментная паратиреоидэктомия с использованием ЧЛА была выполнена 22 пациентам женского пола. Средний возраст составил 66,8±5,3 лет. Уровни основных лабораторных показателей приведены в таблице № 1.

Костная форма ПГПТ была выявлена у 17 (77,3%) пациентов, висцеральная форма – у 2 (9,1%), смешанная форма – у 3 (13,6%). У 2 пациентов висцеральная форма проявлялась наличием мочекаменной болезни. У 3 пациентов смешанная форма проявлялась наличием костной патологии и мочекаменной болезни.

У всех пациентов была визуализирована только одна увеличенная ОЩЖ. Наличие и расположение увеличенной ОЩЖ было доказано с помощью последовательно выполненных УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с определением уровня ПТГ в аспирационном материале (ТАПБ/ПТГ). Средняя длина увеличенных ОЩЖ составила 12,51±0,42 мм, ширина – 7,16±0,32 мм, толщина – 5,26,22 мм; средний объем – 0,48±0,09 см<sup>3</sup>

На рисунке 3 представлена локализация выявленных измененных ОЩЖ. Нижняя левая ОЩЖ была визуализирована в 9 случаях (40,9%), нижняя правая – в 7 (31,82%), верхняя левая – в 3 (13,64%), верхняя правая – в 3 (13,64%).

При выполнении ТАПБ/ПТГ образования подозрительного на измененную ОЩЖ, средний уровень ПТГ в аспирационном материале составил 2455,34±182,91 пг/мл.

Таблица 1

**Уровни основных лабораторных показателей на дооперационном этапе**

	N	Среднее	ДИ- -95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	σ
Са <sup>++</sup>	22	1,284545	1,260817	1,308274	1,230000	1,430000	0,011410
ПТГ	22	157,2091	141,6659	172,7523	91,30000	224,0000	7,474070

В послеоперационном периоде достоверное ( $p \leq 0,005$ ) снижение основных лабораторных показателей до нормы было выявлено уже через 1 месяц. По прошествии 5 лет и более средние уровни ПТГ и Са<sup>++</sup> также были выявлены в пределах

референсных значений (57,24±5,9 пг/мл и 1,16±0,01 ммоль/л соответственно). В таблице 2 представлены средние предоперационные и послеоперационные уровни ПТГ и Са<sup>++</sup> в разные периоды.

Таблица 2

Средние дооперационные и послеоперационные уровни ПТГ и Са<sup>++</sup>.

	До операции	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	5 и более лет
ПТГ	157,2±7,47	44,0±2,32	39,5±2,11	44,6±2,31	57,2±5,90
Са <sup>++</sup>	1,28±0,01	1,11±0,01	1,12±0,008	1,14±0,01	1,16±0,01

Средние уровни лабораторных показателей в послеоперационном периоде менялись, при этом находились в пределах референсных значений и не имели достоверной разницы.

При дальнейшем анализе результатов в отдаленном периоде были выявлены 19 (86,36%) пациентов, у которых зафиксированы нормальные уровни ПТГ и Са<sup>++</sup>. У троих пациентов (13,64%) была выявлена гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ. Повышенный уровень ПТГ у этих троих пациентов определялся значениями 106,8 пг/мл, 119,5 пг/мл и 134,2 пг/мл. Гиперкальциемии соответствовали следующие уровни Са<sup>++</sup>: 1,3 ммоль/л, 1,29 ммоль/л и 1,27 ммоль/л.

Выполнение УЗ-контроля в отдаленном периоде позволило у этих пациентов выявить причины сохранения лабораторных показателей выше нормы. У одного пациента сохранение повышенных уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> было связано с выявлением еще одной увеличенной ОЩЖ другой локализации. До выполнения ЧЛА, единственная ОЩЖ была обнаружена по задней поверхности нижнего сегмента левой доли щитовидной железы размером 16,2×7,8×5,9 мм, объемом 0,37 см<sup>3</sup>. После выполнения 3-х сеансов ЧЛА, уровень ПТГ и Са<sup>++</sup> нормализовались. Однако в отдаленном периоде на фоне повышенных уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> при УЗ-контроле при отсутствии объемных образований в проекции нижней левой ОЩЖ было выявлено гипоехогенное однородное образование по задней поверхности среднего сегмента правой доли щитовидной железы размером 11,5×5,6×4,9 мм, объемом 0,15 см<sup>3</sup>. Выполненная ТАПБ/ПТГ выявленного образования подтвердила наличие увеличенной верхней правой ОЩЖ (уровень ПТГ в аспирационном материале 1289,5 пг/мл).

Еще у 2 (9,08%) пациентов сохранение повышенных уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> было связано с выявлением при УЗ-контроле в зоне ранее выполненной ЧЛА гипоехогенного неоднородного образования. У одного из пациентов до выполнения ЧЛА единственная ОЩЖ была обнаружена прилежащей к нижнему полюсу правой доли щитовидной железы размером 14,5×8,3×6,2 мм, объемом 0,37 см<sup>3</sup>. После

выполнения 2-х сеансов ЧЛА, уровень ПТГ и Са<sup>++</sup> нормализовались. Несмотря на нормальные показатели основных лабораторных показателей через 6 месяцев, пациенту был предложен 3-й сеанс ЧЛА, в связи с частичным сохранением васкуляризации зоны выполнения ЧЛА. Пациент воздержался от продолжения лечения, сославшись на сохраняющиеся нормальные лабораторные показатели. В отдаленном периоде на фоне повышенных уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> при выполнении УЗ-контроля было выявлено гипоехогенное неоднородное образование, прилежащее к нижнему полюсу правой доли щитовидной железы размером 13,1×6,3×5,4 мм, объемом 0,22 см<sup>3</sup>. Выполненная ТАПБ/ПТГ выявленного образования подтвердила наличие увеличенной нижней правой ОЩЖ (уровень ПТГ в аспирационном материале 3574,1 пг/мл).

У второго пациента до выполнения ЧЛА, единственная ОЩЖ была обнаружена по задней поверхности среднего сегмента левой доли щитовидной железы размером 11,6×7,1×4,2 мм, объемом 0,17 см<sup>3</sup>. После выполнения 1 сеанса ЧЛА, уровень ПТГ и Са<sup>++</sup> нормализовались и сохранялись на уровне нормы в течение 6 месяцев. При этом в зоне выполнения ЧЛА визуализировался аваскулярный гипоехогенный участок с гиперэхогенной зоной в центре. В отдаленном периоде на фоне повышенных уровней ПТГ и Са<sup>++</sup> при выполнении УЗ-контроля было выявлено гипоехогенное неоднородное образование по заднемедиальной поверхности среднего сегмента левой доли щитовидной железы размером 10,8×7,6×4,1 мм, объемом 0,16 см<sup>3</sup>. Выполненная ТАПБ/ПТГ подтвердила наличие увеличенной верхней левой ОЩЖ (уровень ПТГ в аспирационном материале >5000 пг/мл).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У 86% пациентов в отдаленном периоде основные лабораторные показатели сохранялись в пределах референсных значений. И только у 13,6% пациентов выполненное лечение оказалось недостаточно эффективным. У одного пациента выявлен рецидив заболевания в связи с выявлением в отдаленном периоде еще одной

увеличенной ОЩЖ. В данной ситуации пациенту предложено пройти еще раз курс поэтапной ультразвуком-контролируемой паратиреоидэктомии с использованием ЧЛА. У двух пациентов была выявлена персистенция заболевания. При УЗ-контроле в отдаленном периоде в зоне, ранее выполненной ЧЛА были визуализированы увеличенные ОЩЖ, что свидетельствует о незаконченности ранее выполненной ЧЛА, то есть о необходимости выполнения большего количества сеансов у конкретно взятых пациентов. Учитывая выявленные при УЗ-контроле размеры ОЩЖ, сопоставимые с размерами до выполнения ЧЛА, этим пациентам предложено вновь пройти курс сеансов ЧЛА.

Необходимо отметить, что ни у одного пациента с выполненной ЧЛА уровень Са<sup>++</sup> не снижался ниже нормокальциемии, в отличие от классического выполнения паратиреоидэктомии. Связано это с поэтапным (за несколько сеансов) удалением гиперфункционирующей ткани ОЩЖ, что предотвращает от резкого падения уровня Са<sup>++</sup>.

Доказанная долгосрочная эффективность и существенное организационно-медицинское преимущество УЗ-контролируемой поэтапной паратиреоидэктомии позволяет рекомендовать в том числе, и повторные курсы ЧЛА пожилым пациентам с высоким анестезиологическим риском и пациентам, отказывающимся от традиционного оперативного лечения (таблица 3).

Таблица 3

**Преимущество поэтапной УЗ-контролируемой паратиреоидэктомии с применением ЧЛА**

	Поэтапная паратиреоидэктомия с ЧЛА	Одномоментная паратиреоидэктомия
Необходимость госпитализации	Выполняется амбулаторно	Стационарное лечение
Обезболивание	Выполняется без обезболивания	Эндотрахеальный наркоз
Косметический дефект	Отсутствие каких-либо дефектов на коже (выполняется пункционно)	Наличие послеоперационного рубца

Таким образом, анализ отдаленных результатов применения поэтапной ультразвуком-контролируемой паратиреоидэктомии с использованием ЧЛА свидетельствует о долгосрочном, длительном снижении основных лабораторных показателей: уровня ПТГ и Са<sup>++</sup>. Выявленная эффективность (86%) в отдаленном периоде позволяет говорить о данном варианте паратиреоидэктомии и возможности его применения в качестве радикального лечения у пациентов с ПППТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поэтапная УЗ-контролируемая паратиреоидэктомия с использованием ЧЛА, выполняемая в амбулаторно-поликлинических условиях является радикальным методом лечения ПППТ со стабильным лабораторным эффектом в 86% в отдаленном периоде. Метод может использоваться в качестве альтернативного варианта радикального лечения ПППТ при условии отбора пациентов и выполнении специально подготовленным персоналом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова

Е. А., Еремкина А. К., Егшатын Л. В., Мамедова Е. О., Крупинова Ю. А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;62(6):40-77. doi:10.14341/probl201662640-77

2. Величко А. В., Дундаров З. А., Похожай В. В., Зыблев С. Л. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза. Проблемы здоровья и экологии. 2016; 3 (49):70-76.

3. Сергейко С. В., Рогозин Д. С. Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабораторных показателей и риска камнеобразования. Эндокринная хирургия. 2017; 11(4):191-199. doi: 10.14341/serg8800

4. Макаров И. В., Прокофьева Н. А., Романов Р. М., Ахматалиев Т. Х. Хирургическое лечение гигантских аденом околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Эндокринная хирургия. 2017;11(1):38-44. doi: 10.14341/serg2017138-44

5. Курганов И. А., Емельянов С. И., Богданов Д. Ю., Матвеев Н. Л., Лукьянченко Д. В., Мамиства-лов М. Ш., Агафонов О. А., Рутенбург Г. М., Гуслев А. Б. Мининвазивная видеоассистированная паратиреоидэктомия при первичном гиперпаратиреозе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; 7: 33-39. doi: 10.17116/hirurgia2017733-39

6. Bakkar S., Matteucci V., Corsini C., Pagliaro S., Miccoli P. Less is more: time to expand the indications for minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):979-983. doi: 10.1007/s40618-017-0658-2

7. Ветшев П. С., Аблицов А. Ю., Животов В. А., Дрожжин А. Ю., Поддубный Е. И. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2018; 13(1):58-61

8. Черноусов А. Ф., Ипполитов Л. И., Мусаев Г. Х., Салиба М. Б. «Комплексное» ультразвуковое исследование паращитовидных желез в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; 6:13-20.

9. Zeng Z, Cheng-Zhong Peng, Ji-Bin Liu, Yi-Wen Li, Qiao-Hong Hu, Xiao-Gang Shen. Efficacy of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Parathyroid Hyperplasia: Single Session vs. Two-Session for Effect on Hypocalcemia. *Sci Rep.* 2020 Apr 10; 10(1): 6206. doi:10.1038/s41598-020-63299-8

10. Ma H Ma H., Ouyang C., Huang Y., Xing C., Cheng C., Liu W., Yuan D., Zeng M., Yu X., Ren H., Yuan Y., Zhang L., Xu F, Cui Y., Ren W., Huang H., Qian H., Fan B., Wang N. Comparison of Microwave Ablation Treatments in Patients With Renal Secondary and Primary Hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2020;42(1):66-76. doi:10.1080/0886022X.2019.1707097

11. Kovatcheva R., Vlahov J., Stoinov J., Lacoste F., Ortuno C., Zaletel K. US-guided High-Intensity Focused Ultrasound as a Promising Non-Invasive Method for Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Eur Radiol.* 2014;24(9):2052-8. doi:10.1007/s00330-014-3252-4

12. Jiang T., Chen F., Zhou X., Hu Y., Zhao Q. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation with Contrast-Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series. *Int J Endocrinol.* 2015;673604. doi:10.1155/2015/673604

13. Appelbaum L., Goldberg S. N., Lerace T., Mauri G., Solbiati J. US-guided Laser Treatment of Parathyroid Adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):366-372. doi: 10.1080 / 0265673 6.2020.1750712.

14. Fan B.Q., He X. W., Chen H. H., Zhang W. M., Tang W. US-guided Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism: A Safety and Efficacy Stud. *Eur Radiol.* 2019; Oct; 29 (10):5607-5616. doi: 10.1007 / s00330-019-06078-Y.

15. Liu C., Wu B, Huang P, Ding Q, Xiao L, Zhang M, Zhou J. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism With Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2016 Jun; 27 (6):867-75. doi: 10.1016 / j. jvir.2016.02.013.

16. Патент РФ на изобретение №2392898 Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза/27.06.2010. Бюл. №18. Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Патрунов Ю.Н. Доступно по <https://www1.fips.ru/publication-web/files?requestedFile=http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/DOC/RUNWC1/000/000/002/392/898/DOCUMENT.PDF> Ссылка активна 02.07.2020

## REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnickenko G. A., Mocrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kuznetsov N. S., Pigarova E. A., Eremkina A. K., Yegshatyan L. V., Mammadova E. O., Krupinova Yu. A. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnostics, differential diagnostics, methods of treatment. *Problems of endocrinology.* 2016;62(6):40-77. (In Russ.). doi:10.14341/probl201662640-77

2. Velichko A. V., Dundarov Z. A., Similar V. V., Zyblev S. L. Surgical Treatment of Primary Hyperparatherosis. *Health and environmental problems.* 2016;3(49):70-76. (In Russ.)

3. Sergiyko S. V., Rogosin D. S. Results of surgical treatment of patients with primary hyperparatherosis combined with urolithiasis: dynamics of clinical manifestations, laboratory indicators and risk of stone formation. *Endocrine surgery.* 2017; 11(4):191-199. (In Russ.). doi:10.14341/serg8800

4. Makarov I. V., Prokofiev N. A., Romanov R. M., Akhmataliyev T. H. Surgical Treatment of Giant Aden Near-Ocular Glands in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery.* 2017;11(1):38-44. (In Russ.). doi:10.14341/serg2017138-44

5. Kurganov I. A., Emel'yanov S. I., Bogdanov D. Y., Matveev N. L., Lukyanchenko D. V., Mamistvalov M. Sh., Agafonov O. A., Rutenburg G. M., Guslev A. B. The minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017; 7: 33-39. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2017733-39

6. Bakkar S., Matteucci V., Corsini C., Pagliaro S., Miccoli P. Less is more: time to expand the indications for minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9): 979-983. doi:10.1007/s40618-017-0658-2

7. Vetshev P. S., Ablitsov A. Y., Zhivotov V. A., Drozhzhin A. Yu., Poddubny E. I. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism with Rare Ectopia of Near-Ocular Adenoma/ *Journal of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pyrogov.* 2018; 13(1):58-61. (In Russ.).

8. Chernousov A. F., Ippolitov L. I., Musayev G. H. «Complex» ultrasound examination of parathitan glands in diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014; 6:13-20. (In Russ.).

9. Zeng Z, Cheng-Zhong Peng, Ji-Bin Liu, Yi-Wen Li, Qiao-Hong Hu, Xiao-Gang Shen. Efficacy of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Parathyroid Hyperplasia: Single Session vs. Two-Session for Effect on Hypocalcemia. *Sci Rep.* 2020 Apr 10; 10(1): 6206. doi:10.1038/s41598-020-63299-8
10. Ma H., Ouyang C., Huang Y., Xing C., Cheng C., Liu W., Yuan D., Zeng M., Yu X., Ren H., Yuan Y., Zhang L., Xu F, Cui Y., Ren W., Huang H., Qian H., Fan B., Wang N. Comparison of Microwave Ablation Treatments in Patients With Renal Secondary and Primary Hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2020;42(1):66-76. doi:10.1080/0886022X.2019.1707097
11. Kovatcheva R., Vlahov J., Stoinov J., Lacoste F, Ortuno C., Zaletel K. US-guided High-Intensity Focused Ultrasound as a Promising Non-Invasive Method for Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Eur Radiol.* 2014;24(9):2052-8. doi:10.1007/s00330-014-3252-4
12. Jiang T., Chen F., Zhou X., Hu Y., Zhao Q. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation with Contrast-Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series. *Int J Endocrinol.* 15;2015:673604. doi:10.1155/2015/673604
13. Appelbaum L., Goldberg S. N., Lerace T., Mauri G., Solbiati J. US-guided Laser Treatment of Parathyroid Adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):366-372. doi: 10.1080 / 02656736.2020.1750712.PMID: 32308070
14. Fan B. Q., He X. W., Chen H. H., Zhang W. M., Tang W. US-guided Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism: A Safety and Efficacy Study. *Eur Radiol.* 2019; Oct; 29 (10):5607-5616. doi: 10.1007 / s00330-019-06078-Y.
15. Liu C., Wu B, Huang P, Ding Q, Xiao L, Zhang M, Zhou J. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism With Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2016 Jun; 27(6):867-75. doi:10.1016 / j. jvir.2016.02.013.
16. Patent №2392898. RU. Method of treating primary and secondary hyperparathyroidism/27.06.2010 Bulletin № 18. Pamputis S. N., Aleksandrov Y. K., Patrunov Y. N. Available at: <https://www1.fips.ru/publication-web/files?requestedFile=http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/DOC/RUNWC1/000/000/002/392/898/DOCUMENT.PDF> Active on 02/07/2020

## КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Ромашенко П. Н.<sup>1</sup>, Фомин Н. Ф.<sup>1</sup>, Майстренко Н. А.<sup>1</sup>, Малеев Ю. В.<sup>2</sup>, Криволапов Д. С.<sup>1</sup>, Прядко А. С.<sup>3</sup>,  
Вшивцев Д. О.<sup>1</sup>, Старчик Д. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>БПОУ Воронежской области «Воронежский базовый медицинский колледж» 394055, ул. Космонавтов, 46, Воронеж, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, пр. Луначарского, 45-49, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:** Криволапов Денис Сергеевич; кандидат медицинских наук, старший ординатор онкологического отделения кафедры факультетской хирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru

**For correspondence:** Denis S. Krivolapov, PhD, chief surgical resident of the Department of Faculty Surgery Military Medical Academy named after S.M. Kirov, e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Fomin N. F., <http://orcid.org/0000-0001-8474-5621>

Maistrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Maleev Yu. V., <http://orcid.org/0000-0001-9326-4010>

Krivolapov D. S., <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>

Pryadko A. S., <http://orcid.org/0000-0002-7848-6704>

Vshivtsev D. O., <http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>

Starchik D. A., <http://orcid.org/0000-0001-9535-4503>

### РЕЗЮМЕ

Представленные в литературе сведения об использовании миниинвазивных вмешательств в лечении гиперпаратиреоза не в полной мере аргументированы топографо-анатомическими исследованиями и не учитывают индивидуальные особенности расположения и синтопии околощитовидных желез, что требует проведения дополнительных научных изысканий. Цель исследования: на основании топографо-анатомических особенностей строения передней области шеи определить наиболее рациональные методики минимально инвазивных вмешательств на околощитовидных железах, оценить их клиническую эффективность и обосновать применение при реализации лечебно-диагностического алгоритма у больных гиперпаратиреозом. Материал и методы: дизайн исследования заключался в проведении двух этапов – топографо-анатомического и клинического. Топографо-анатомический этап выполнен на 2-х уровнях: 1) на анатомическом материале, включавшем 15 человеческих трупов; 2) на пластированных поперечных распилах шеи (n=3) человеческих трупов. В ходе клинического этапа изучены результаты обследования и лечения 53 больных гиперпаратиреозом, которые были прооперированы с применением трех методик: традиционной (n=18/34%); минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (n=32/60%) и эндоскопической (трансоральной) (n=3/6%). Результаты: на топографо-анатомическом этапе доказана обоснованность и безопасность минимально инвазивного эндоскопически-ассистированного доступа к околощитовидным железам. Применение данного доступа в клинической практике как альтернативы традиционному показало его эффективность в виде снижения частоты специфических послеоперационных осложнений с 16,7% до 6,3% при допустимом увеличении продолжительности операции с 42,8±15,7 до 64,4±23,5 мин и сохранении средней продолжительности стационарного лечения после операции 3,4±0,6 дней. Заключение: минимально инвазивную эндоскопически-ассистированную паратиреоидэктомию можно считать операцией выбора у больных гиперпаратиреозом. Применение данной методики с осуществлением латерализации доли щитовидной железы, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов, а также использование интраоперационного нейромониторинга и паратиреоидномониторинга позволяет улучшить результаты хирургического лечения, снизить количество послеоперационных осложнений, частоту персистенции и рецидива заболевания, повысить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** анатомия передней области шеи; хирургическая анатомия околощитовидных желез; гиперпаратиреоз; минимально инвазивная хирургия.

## CLINICAL AND ANATOMICAL RATIONALE OF MINIMALLY INVASIVE PARATHYROID SURGERY

Romashchenko P. N.<sup>1</sup>, Fomin N. F.<sup>1</sup>, Maistrenko N. A.<sup>1</sup>, Maleev Yu. V.<sup>2</sup>, Krivolapov D. S.<sup>1</sup>, Pryadko A. S.<sup>3</sup>, Vshivtsev D. O.<sup>1</sup>, Starchik D. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Voronezh basic medical College, Voronezh, Russia

<sup>3</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### SUMMARY

The information presented in the literature on the use of minimally invasive interventions in the treatment of hyperparathyroidism is not fully justified by topographical and anatomical studies and does not take into account individual features of the location and syntopia of the parathyroid glands, which requires additional scientific research. Purpose of the study: based on the topographical and anatomical features of the structure of the anterior neck region, determine the most rational methods of minimally invasive interventions on the parathyroid glands, evaluate their clinical effectiveness and justify their use in the implementation of a treatment and diagnostic algorithm in patients with hyperparathyroidism.

**Material and methods:** The design of the study consisted of two stages – anatomical and clinical. Anatomical stage is performed on 2 levels: 1) on anatomical material, which included 15 human cadavers; 2) on plastinated cross-sections of the neck (n=3) of human cadavers. During the clinical stage, the results of examination and treatment of 53 patients with hyperparathyroidism, who underwent surgery using three methods: Conventional (n=18/34%); Minimally Invasive Video Assisted Parathyroidectomy (n=32/60%) and Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach (n=3/6%). Results: at the anatomical stage, the validity and safety of minimally invasive video-assisted Parathyroidectomy was proved. The use of this access in clinical practice as an alternative to the traditional one has shown its effectiveness in reducing the frequency of specific postoperative complications from 16.7% to 6.3% with an acceptable increase in the duration of surgery from 42.8±15.7 to 64.4±23.5 minutes and maintaining the average duration of inpatient treatment after surgery at the level of 3.4±0.6 days. Conclusion: minimally invasive video-assisted parathyroidectomy can be considered the operation of choice in the treatment of patients with hyperparathyroidism. The use of this technique with the implementation of lateralization of the thyroid lobe, the preservation of the upper and lower thyroid vessels, as well as the use of intraoperative neuromonitoring and Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid can improve the results of surgical treatment, reduce the number of postoperative complications, the frequency of persistence and relapse of the disease, and improve the quality of life of patients.

**Key words:** anatomy of the anterior neck region; surgical anatomy of the parathyroid glands; hyperparathyroidism; minimally invasive parathyroid surgery.

Патология околощитовидных желез (ОЩЖ) занимает третье место в структуре эндокринных заболеваний после узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) и сахарного диабета [1]. При этом основным методом лечения манифестных форм первичного (ПГПТ) и третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) является хирургический [1; 2], успешность которого определяется удалением всей патологически измененной паратиреоидной ткани. При этом, несмотря на имеющиеся сегодня возможности дооперационной топической диагностики и интраоперационной фотодинамической визуализации паратиром, ключевым фактором, определяющим непосредственные и отдаленные успешные результаты лечения, остается доскональное знание хирургической, вариантной и типовой анатомии передней области шеи и эмбриогенеза ОЩЖ [4; 5]. Количество представленных в мировой литературе хирургических доступов и методик выполнения паратиреоидэктомии лишь подчеркивает отсутствие единого аргументированного стандарта оперативного лечения патологии ОЩЖ. Классический «воротниковый» доступ по Кохеру-Микуличу позволяет обеспечить хороший обзор операционной раны и облегчить поиск и мобилизацию паратиром, однако, следует признать, что он достаточно травматичен, сопряжен с повышенным риском развития специфических осложнений, неудовлетворительным косметическим результатом и более длительным периодом послеоперационной реабилитации. Применение же ряда минидоступов к ОЩЖ, в том числе эндо-

скопически-ассистированных и эндоскопических, позволяет улучшить результаты паратиреоидэктомий [6-11]. Тем не менее, представленные в литературе сведения об использовании минимально инвазивных вмешательств и особенностях оперативной техники не в полной мере аргументированы топографо-анатомическими исследованиями и не учитывают индивидуальные особенности расположения и синтопии ОЩЖ, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – на основании топографо-анатомических особенностей строения передней области шеи определить наиболее рациональные методики минимально инвазивных вмешательств на околощитовидных железах, оценить их клиническую эффективность и обосновать применение при реализации лечебно-диагностического алгоритма у больных гиперпаратиреозом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования заключался в проведении двух этапов – топографо-анатомического и клинического.

Топографо-анатомический этап выполнен на 2-х уровнях: 1) на анатомическом материале кафедр оперативной хирургии (с топографической анатомией) ФГБОВУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, включавшем 15 трупов (9 – женских, 6 – мужских) людей в возрасте от 27 до 78 лет, умерших от различных заболеваний, не связанных с патологией ЩЖ, ОЩЖ и других органов передней области шеи; 2)

на пластинированных поперечных распилах шеи (n=3) человеческих трупов с тремя крайними типами телосложения, выполненных в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, и предоставленных Д.А. Старчиком. Задачами первого уровня исследования считали оценку антропометрии, топографии возвратного гортанного нерва (ВГН), ЩЖ и ОЩЖ с оценкой вариантной анатомии, синтопии и кровоснабжения последних, а также определение наиболее безопасного и удобного способа мобилизации доли ЩЖ для поиска паратиром и, при необходимости, выполнения полноценной двухсторонней ревизии шеи с целью оценки всех ОЩЖ; второго – проектирование зоны и направления наиболее короткого и безопасного пути к ОЩЖ.

Для достижения поставленной цели применены методы антропометрии, морфометрии и послойного препарирования передней области шеи. Определение типа телосложения трупов осуществляли по методике В.Н. Шевкуненко (1925, 1935), типа шеи – по абсолютным антропометрическим признакам, предложенным Ю.В. Малеевым [12]: высота шеи спереди; высота шеи сзади; верхний и нижний переднезадние и поперечные размеры шеи и ее окружности – на уровнях основания шеи и подъязычной кости [12]. Для изучения антропометрии анатомический материал был распределен на три равные по количеству группы по особенностям типа телосложения: долихоморфный (n=5), мезоморфный (n=5) и брахиморфный (n=5).

Клинический этап исследования проведен на основании изучения результатов обследования и хирургического лечения 52-х больных ПППТ и 1-го ТППТ (пациент с хронической болезнью почек, находящийся на программном гемодиализе в течение 25 лет), прооперированных в клинике факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ и в хирургическом отделении №1 Ленинградской областной клинической больницы. Обследование пациентов проводили в рамках международных протоколов и клинических рекомендаций. Определяли стандартный набор лабораторных показателей: общий и ионизированный кальций крови, паратиреоидный гормон, 25-ОН витамина D, мочевины и креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, фосфор крови и щелочная фосфатаза, остеокальцин, кальций и креатинин в суточной моче. С целью дооперационной топической диагностики патологически измененных ОЩЖ использовали две визуализирующие методики – ультразвуковое исследование шеи (УЗИ) и динамическую сцинтиграфию ОЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Дальнейшее инструментальное обследование, направленное на выявление осложнений гиперпаратиреоза, опре-

деление формы заболевания и показаний к хирургическому лечению, включало рентгеновскую денситометрию, фиброгастроуденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек [1-3, 13].

Показания к хирургическому лечению и его вариант определяли с учетом характера заболевания. Оперативные вмешательства выполнены с использованием трех методик: традиционной (n=18/34%); минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy (MIVAP) (n=32/60%) и эндоскопической (Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach (ТОЕРВА) (n=3/6%). Пациенты в указанных группах больных были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Минимально инвазивные вмешательства выполнены у больных, при обследовании которых получена классическая лабораторная картина гиперпаратиреоза при совпадении результатов визуализирующих методик и отсутствии операций на шее в анамнезе. Полученные результаты топографо-анатомического этапа исследования послужили морфологической основой и отправной точкой для модификации техники выполнения мобилизации доли ЩЖ при MIVAP, ТОЕРВА и традиционных операциях, в то время как доступ к ЩЖ и остальные этапы оперативных вмешательств осуществляли по общепринятым методикам с использованием стандартных наборов инструментов и дифференцированным применением энергетических устройств (биполярной коагуляцией аппаратов «ERBE» «LigaSure» и гармонического скальпеля) [5; 6; 9]. При этом белую линию рассекали в вертикальном направлении без пересечения подподъязычных мышц. Дальнейшую диссекцию тканей осуществляли в эмбриональном слое, соответствующем пространству между собственной капсулой и поверхностью доли ЩЖ. После электролигирования и пересечения боковой вены ЩЖ (вены Кохера) выполняли мобилизацию латеральной, а затем заднемедиальной поверхности доли в проекции аденомы ОЩЖ с учетом данных дооперационной топической диагностики. Верхние и нижние щитовидные сосуды при паратиреоидэктомии без резекции ЩЖ не пересекали. Операция завершалась контролем гемостаза с послойным ушиванием операционной раны без установки дренажа после выполнения минимально инвазивных вмешательств и однодневным дренированием области вмешательства после традиционных. В целях облегчения поиска гортанных нервов и профилактики послеоперационного пареза гортани все оперативные вмешательства сопровождалось применением оборудования для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) «NIM-Neuro® 3.0» [14]. Для интраоперационной топической диа-

гностики паратиром у 9 больных паратиреоидэктомия выполнена в условиях паратиреомониторинга с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). Поиск ОЩЖ осуществляли с использованием источника поляризованного синего цвета (фонарик) с длиной волны 385-440 нм, направленного в рану. Радикальность выполненного вмешательства оценивали при помощи интраоперационного определения уровня паратиреоидного гормона. В целях профилактики послеоперационной гипокальциемии всем больным после паратиреоидэктомии назначали активные метаболиты витамина D и препараты кальция.

При анализе результатов лечения оценивали объем и время оперативного вмешательства, интенсивность флуоресценции здоровых и пораженных ОЩЖ, а также окружающих тканей, количество и характер послеоперационных осложнений, влияние 5-АЛК на течение послеоперационного периода, количество случаев персистенции и рецидива заболевания, продолжительность госпитализации.

Статистическую обработку полученных в исследовании количественных данных проводили с помощью программы STATISTICA for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США). Осуществляли определение числовых характеристик показателя и традиционных показателей описательной статистики. В работе использованы следующие критерии: Шапиро-Уилка или Шапиро-Франсиа, t-критерий Стьюдента и критерий U Манна-Уитни, непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона (достоверным считали различие при  $p < 0,05$ ). Для обозначения числовых значений общепринятых физических величин и размеров использовали единицы СИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление антропометрических особенностей трупов позволило установить статистически значимую разницу в типе шеи при трех разных общих типах телосложения по В. Н. Шевкуненко. Так, при долихоморфном типе телосложения чаще встречалась длинная тонкая шея, при брахиморфном – короткая толстая шея, при мезоморфном – средний тип шеи по высоте и толщине. При этом антропометрические показатели шеи на анатомическом материале, отнесенном к мезоморфному типу телосложения, приближались к своим средним значениям.

Изучение поперечных распилов шеи, выполненных Д.А. Старчиком, позволило определить зону и направление доступов, где не проходят крупные магистральные жизненно важные сосуды и нервы, отсутствует необходимость в пересечении подподъязычных мышц шеи и отмечается наименьшая толщина массива разделяемых тканей. Так, вне зависимости от типа телосложения, массив

тканей по срединной линии шеи при всех формах телосложения включает только фасции, за исключением *m. platysma*: fascia superficialis colli, linea alba colli (сросшиеся листки lamina superficialis fasciae colli propriae и lamina profunda fasciae colli propriae). Аналогичная топографо-анатомическая картина получена и для линии, параллельной переднему краю *m. sternocleidomastoideus* при условии отведении этой мышцы латерально: fascia superficialis colli, lamina superficialis fasciae colli propriae и lamina profunda fasciae colli propriae. Полученные данные указывают на анатомическую обоснованность и безопасность срединного и бокового шейных миноступов к ЩЖ и ОЩЖ.

При изучении топографии ЩЖ выявлена взаимосвязь между типом шеи и особенностями скелетотопии ее долей. У лиц с длинной тонкой шеей железа располагалась выше, чем у нормостеников. В то же время, при короткой толстой шее отмечалось более низкое расположение ЩЖ. Так же установлено, что верхний полюс правой доли ЩЖ располагался выше левого в 60% наблюдений, в то время как нижний – в 45%, что говорит о более высоком расположении правой доли вне зависимости от типа телосложения человека. Данный факт стоит учитывать при осуществлении доступа и выполнении оперативного вмешательства на ЩЖ и ОЩЖ.

При исследовании линейных размеров долей ЩЖ средняя высота правой доли составляла  $4,22 \pm 0,04$  см, а ширина –  $1,87 \pm 0,03$  см, толщина –  $1,92 \pm 0,02$  см. Средняя же высота левой доли равнялась  $4,15 \pm 0,05$  см, ширина –  $1,73 \pm 0,02$  см, толщина –  $1,88 \pm 0,03$  см. Высота и толщина перешейка ЩЖ составляли  $1,02 \pm 0,03$  см и  $0,39 \pm 0,02$  см соответственно. При этом, анализ имеющегося материала показал отсутствие статистически достоверной зависимости линейных размеров долей ЩЖ от типовых и половых особенностей шеи.

В результате 15 аутопсий обнаружено 59 ОЩЖ. В 80% наблюдений выявлено 4 ОЩЖ, которые располагались по 2 на заднемедиальной поверхности обеих долей ЩЖ. В двух случаях выявлено 3 ОЩЖ, в одном – 5. Эктопированных ОЩЖ не найдено ни в одном случае, так как исследование было ограничено передней областью шеи. Средние размеры ОЩЖ составляли: длина –  $0,45 \pm 0,02$  см, ширина –  $0,34 \pm 0,02$  см, толщина –  $0,12 \pm 0,01$  см и не имели статистически значимой разницы в зависимости от типов шеи. Различий в размерах и форме между левыми и правыми ОЩЖ, а также гендерных особенностей их размеров и топографии не установлено. Однако обнаружено, что ОЩЖ, находящиеся на уровне верхних двух третей высоты долей ЩЖ, имели преимущественно продолговатую форму (эллипсоида) – условно мы называем их как верхние ОЩЖ, а на уровне нижней трети высоты долей ЩЖ и ниже – нижние ОЩЖ – округлую форму, что,

несомненно, следует учитывать при интраоперационной визуализации ОЩЖ и дифференциации их от лимфоузлов, комочков жира и добавочных долек ЩЖ. Каждая ОЩЖ имела собственную жировую и четко выраженную фасциальную капсулу. При этом ОЩЖ кровоснабжалась исключительно одним сосудом.

Во всех случаях ЩЖ находились между париетальным и висцеральным листками 4-й фасции в *spatium previscerale*. ОЩЖ, в свою очередь, располагались в том же клетчаточном пространстве.

В целях объективной оценки уровня расположения ОЩЖ относительно долей ЩЖ использова-

лась схема А. Alveryd в модификации Ю.В. Малеева [12], включающая 5 основных зон и 4 промежуточных. Наиболее часто ОЩЖ располагались в зонах 4 и 5, что соответствовало уровню нижней трети доли ЩЖ и ниже. При этом ОЩЖ были симметричны с обеих сторон по особенностям топографии, формы и размерам. Для более подробного изучения закономерностей распределения ОЩЖ по высоте полученные результаты сопоставлены с абсолютными антропометрическими показателями шеи. Установлено, что тип шеи не оказывает существенно значимого влияния на расположение ОЩЖ относительно долей ЩЖ (таблица 1).

Таблица 1

**Распределение ОЩЖ по зонам относительно долей ЩЖ при различных типах шеи (%)**

Зоны	Длинная тонкая шея	Средняя шея	Короткая толстая шея
1	-	-	-
1-2	-	-	-
2	9,52	-	10,00
2-3	9,52	11,11	5,00
3	14,29	16,67	15,00
3-4	19,05	16,67	20,00
4	23,81	27,78	20,00
4-5	-	-	-
5	23,81	27,78	30,00

Для ОЩЖ, локализующихся на уровне средней трети высоты боковых долей ЩЖ и двух соседних переходных зон (зоны 2-3, 3, 3-4), характерно расположение на одинаковом удалении от срединной линии ( $1,65 \pm 0,1$  см), вплотную к дорсальной поверхности боковых долей ЩЖ, предположительно – это «верхние» ОЩЖ, производные четвертой жаберной дуги – ОЩЖ IV. ОЩЖ на уровне верхней трети высоты боковых долей ЩЖ и выше (зоны 1, 1-2 и 2), а также ниже боковой доли ЩЖ и в соседней переходной зоне (зоны 4-5 и 5) вероятнее всего являются производными третьей жаберной дуги – ОЩЖ III («нижними»). При этом, чем выше располагаются ОЩЖ, тем их положение вентральнее и ближе к срединной линии, а удаление от кожных покровов – глубже.

Итак, при анализе собственного морфологического и клинического материала, в большинстве наблюдений правые и левые ОЩЖ, находящиеся на одном горизонтальном уровне, имели «симметричную» идентичную форму, размеры и топографию: располагались на одинаковом удалении от срединной линии шеи. При этом обнаружена закономерность в топографии у лиц разного пола и типовых особенностей шеи: чем ниже находятся ОЩЖ, тем их расположение от срединной линии

латеральнее, а к кожным покровам шеи – ближе («ОЩЖ, скатывающиеся в процессе закладки с эмбриологической горки в стороны от срединной линии и ближе к кожным покровам»).

При изучении кровоснабжения ЩЖ и ОЩЖ оценены особенности топографии и хирургической анатомии артериальных и венозных сосудов, впадающих и отходящих от долей ЩЖ. Верхняя щитовидная артерия (ВЩА) во всех случаях отходила от наружной сонной артерии. В 11 (73,3%) случаях артерия имела рассыпной, а в 4 (26,7%) – магистральный тип ветвления. Нижняя щитовидная артерия (НЩА), исходящая из щитошейного ствола во всех наблюдениях, делилась на большое количество ветвей. На 3 трупах (20%) была обнаружена крупная ветвь НЩА диаметром от 0,07 до 1,1 мм, проходящая сквозь толщу связки Берри, при этом в 2-х случаях она наблюдалась только с одной стороны. Кровоснабжение 47 (79,7%) ОЩЖ осуществлялось ветвями НЩА, 11 (18,6%) – из бассейна ВЩА и 1 (1,7%) железы – из собственной сосудистой сети артерий ЩЖ.

При выделении шейной части ВГН в ходе операций использовали следующие анатомические ориентиры: трахеопищеводная борозда (ТПБ), НЩА, бугорок Цукеркандля, связка Берри, ОЩЖ,

нижний рог щитовидного хряща. Однако вследствие вариативности топографии большинства данных анатомических образований и определенных серьезных трудностей, возникающих при идентификации и верификации их самих в условиях патологически измененной ЩЖ, основным анатомическим ориентиром при поиске ВГН мы использовали ТПБ [12]. В ходе исследования установлено, что расположение ВГН не зависело от типа шеи. Левый ВГН в 9 (60%) наблюдений находился в ТПБ, в 4 (26,7%) – проходил по боковой поверхности трахеи вне ТПБ и в 2 (13,3%) – пересекал ТПБ на уровне нижнего полюса доли ЩЖ под углом от 150 до 350. Правый ВГН в 6 (40%) проходил в ТПБ, в 4 (26,7%) – по боковой поверхности трахеи вне ТПБ, в 5 (33,3%) пересекал ТПБ на уровне нижнего полюса доли ЩЖ под углом от 150 до 430. Во всех случаях на уровне средней трети доли ЩЖ ВГН формировал изгиб в виде «колена», направленный в сторону связки Берри.

Для решения второй задачи топографо-анатомического этапа исследования было рассмотрено 4 основных варианта осуществления оперативного доступа к *spatium previscerale*: 1) с пересечением перешейка ЩЖ с дальнейшей диссекцией по медиальной поверхности и отведением доли латерально; 2) выделение доли по латеральной поверхности с переходом на медиальную (латерализация доли ЩЖ) и пересечением ВЩА; 3) латерализация доли с пересечением НЩА и 4) латерализация доли без пересечения ВЩА и НЩА.

В ходе исследования установлено, что первый вариант не обеспечивал безопасной мобилизации доли ЩЖ в связи с повышенным риском возникновения кровотечения и повреждения ВГН во время диссекции плотных соединительнотканых структур связки Берри. Вторым и третьим варианты обеспечивали оптимальный удобный обзор задней поверхности доли ЩЖ и областей возможного расположения ОЩЖ и ВГН, однако, в свою очередь, сопровождались нарушением кровоснабжения соответствующей доли ЩЖ. К тому же, учитывая, что в 79,9% случаев ОЩЖ получают кровь из бассейна НЩА, использование третьего варианта оперативного доступа увеличивает риск нарушения кровоснабжения и обескровливания здоровой ОЩЖ на стороне удаленной паратиромы, что при условии двустороннего поражения может послужить причиной постоянного гипопаратиреоза. В свою очередь, латерализация доли ЩЖ без пересечения ВЩА и НЩА (4-й вариант доступа) позволяет обеспечить достаточный обзор для полноценной ревизии ОЩЖ, минимизировать указанные выше риски и сохранить кровоснабжение ЩЖ и неизменной ОЩЖ, то есть выполнить основной оперативный прием максимально анатомически и щадяще.

Таким образом, в результате топографо-анатомического этапа исследования установлено, что для осуществления хирургического доступа к околощитовидным железам необходимо ориентироваться в основном на их расположение по высоте по отношению к доле ЩЖ. Обоснованные анатомические направления формирования доступа соответствуют переднему и боковому минимально инвазивным интрацервикальным, которые в отличие от экстрацервикальных максимально удобны и безопасны, выполняются под постоянным визуальным контролем основных анатомических структур и не сопровождаются формированием обширных хирургических тоннелей в подкожной жировой клетчатке. Также указанным параметрам, хоть и в меньшей степени, соответствует эндоскопическая методика ТОЕРВА. В целом, результаты исследования показывают, что наиболее обоснованным и безопасным доступом, который может быть выполнен вне зависимости от типа телосложения и антропометрических особенностей шеи и позволяет проводить полноценную двустороннюю ревизию ОЩЖ, является интрацервикальный минимально инвазивный эндоскопически-ассистированный с выполнением вмешательства по методике MIVAP.

В ходе реализации клинического этапа исследования проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, которое позволило установить диагноз ПГПТ у 52 пациентов, ТГПТ – у 1. При этом ПГПТ был диагностирован в следующих формах: мягкая – у 15 (28,8%) больных, манифестная – у 37 (71,2%). Среди мягких форм чаще встречалась малосимптомная (13/86,7%), реже – асимптомная (2/13,3%). Манифестный гиперпаратиреоз в костной форме диагностирован у 13 (35,2%) пациентов, в висцеральной – у 9 (24,3%), в смешанной – у 15 (40,5%). По результатам дооперационной топической диагностики у 44 (83%) больных была выявлена солитарная аденома ОЩЖ, у 8 (15,1%) – две, у 1 (1,9%) – три. Эктопированное расположение (ретроэзофагеальное, по передней поверхности верхнего полюса правой доли ЩЖ и частично загрудинное) солитарных паратиром было установлено у 3 (5,7%) пациентов.

Анализ результатов хирургического лечения больных показал, что селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) выполнена у 28 (52,8%) больных, унилатеральная ПТЭ (селективная паратиреоидэктомия с интраоперационной ревизией второй ОЩЖ на стороне операции) – у 17 (32,1%), билатеральная ПТЭ с двусторонней ревизией шеи – у 8 (15,1%). При этом, у 45 (84,9%) больных удалена одна паратирома, у 7 (13,2%) – две, у 1 пациента с ТГПТ – три. В одном клиническом наблюдении с дооперационной диагностикой двух аденом была выполнена унилатеральная паратиреоидэктомия

по причине отсутствия четких интраоперационных данных о поражении второй ОЩЖ и нормализации уровня паратиреоидного гормона после удаления патологически измененной. Удаление ипсилатеральной доли ЩЖ по поводу сопутствующей тиреоидной патологии выполнено у 19 (35,8%) больных. В ходе операции ВЩА и НЩА были сохранены у 32 (60,4%) больных. У 2 (3,8%) пациентов с ретрозофагеальным и частично загрудинным расположением паратиром понадобилось пересечение нижних щитовидных сосудов. Конверсия эндоскопически-ассистированного доступа на традиционный была выполнена у 2 (6,2%) больных по причине повышенной кровоточивости ткани ЩЖ при выполнении гемитиреоидэктомии и последующих серьезных технических трудностях идентификации паратиром.

Выполнение оперативных вмешательств с использованием оборудования для ИОНМ позволило визуализировать шейную часть ВГН на различном уровне на стороне вмешательства у 41 (77,4%) пациента, ВГН с обеих сторон – у 8 (15,1%). У 4 (7,5%) больных ввиду особенностей расположения ОЩЖ (значительно латеральнее ТПБ (n=3) и на передней поверхности доли ЩЖ (n=1)) ВГН визуализированы не были. По данным ИОНМ потери сигнала или его достоверного ослабления не зафиксировано. Статистически значимых отличий в частоте визуализации ВГН в группах больных в зависимости от методики выполненного оперативного вмешательства не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Анализ применения паратиреоидномониторинга с 5-АЛК в ходе выполнения паратиреоидэктомии у 8 больных ПГПТ и у 1 ТГПТ позволил установить, что интенсивность флуоресценции патологически измененных гиперфункционирующих ОЩЖ оказалась субъективно значительно выше, чем неизмененных. При этом флуоресценции окружающих тканей и органов получено не было.

Оценка показателей средней продолжительности оперативных вмешательств показала ее статистически значимое увеличение с нарастанием технической сложности выполненной операции. Так, длительность вмешательств с использованием традиционного хирургического доступа составила  $42,8 \pm 15,7$  минут, эндоскопически-ассистированного (MIVAP) –  $64,4 \pm 23,5$ , эндоскопического (ТОЕВТА) –  $90 \pm 32,7$  ( $p > 0,05$ ).

В результате гистологического исследования операционного материала наличие аденом ОЩЖ подтверждено у 52 (98,1%) пациентов с ПГПТ, гиперплазии – у 1 (1,9%) с ТГПТ.

Анализ непосредственных результатов лечения позволил установить, что послеоперационные осложнения носили транзитный характер, развились у 7 (13,2%) больных и были представлены двухсторонним (n=1) и односторонним (n=1) па-

резом гортани, а также гипокальциемией (n=1) после операций по традиционной методике; гипокальциемией (n=2) – у больных, прооперированных по методике MIVAP; односторонним парезом гортани (n=1) и гипокальциемией (n=1) – после применения методики ТОЕВТА. Таким образом, использование минимально инвазивного эндоскопически-ассистированного доступа позволило добиться статистически значимого снижения частоты специфических осложнений хирургического лечения ( $p < 0,05$ ). Транзитный характер пареза гортани при сохранении проводимости ВГН по данным ИОНМ, вероятно, явился следствием тракции нерва во время латерализации доли ЩЖ или его дистантным термическим повреждением при использовании энергетических устройств. Причиной гипокальциемии в 1 случае у больного ТГПТ послужил объем оперативного вмешательства, во всех остальных – синдром «голодных костей» на фоне манифестной костной формы ПГПТ. Осложнение паратиреоидномониторинга с 5-АЛК в послеоперационном периоде развилось у 1 пациента и было представлено фототоксической реакцией, связанной с фотосенсибилизирующими свойствами препарата. Персистенции и рецидива заболевания у больных не зарегистрировано.

Средняя продолжительность стационарного лечения после всех оперативных вмешательств составила  $3,4 \pm 0,6$  дней и не зависела от применяемой методики ( $p > 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение минимально-инвазивных технологий в хирургию ОЩЖ является актуальной проблемой ввиду большого разнообразия интра- и экстрацервикальных доступов, предлагаемых различными авторами. Однако, целесообразность и эффективность применения большинства из них остается дискуссионной по причине отсутствия четкого клинического и топографо-анатомического обоснования, а также высокого уровня специфических послеоперационных осложнений, особенно в период освоения методик [6-10]. В то же время, анализ результатов проведенного нами исследования на топографо-анатомическом и клиническом этапе позволяет обосновать выбор методики MIVAP как наиболее рациональной, безопасной и эффективной у больных ПГПТ вне зависимости от типа телосложения и антропометрических показателей шеи. Формирование минимального по протяженности доступа на передней поверхности шеи в данном случае обеспечивает сохранение его адекватных критериев, таких как ось наблюдения, ось операционного действия, угол операционного действия, объем и форма операционного пространства, а срединное расположение разреза позволяет проводить как односторонние, так и двух-

сторонние вмешательства на ОЩЖ. Наименьшая травматичность операции при этом достигается строгим выполнением послойной диссекции фасций без пересечения мышц шеи и отсепаровывания обширных лоскутов кожи и подкожной жировой клетчатки, что также продемонстрировано в результатах исследований других авторов [9]. Применение же эндовидеохирургической техники при эндоскопических и эндоскопически-ассистированных вмешательствах в значительной степени улучшает визуализацию ОЩЖ, мелких сосудов и ВГН, что способствует минимизации частоты интра- и послеоперационных осложнений при соблюдении технических приемов операции [6-10]. Также повышению уровня безопасности паратиреоидэктомий способствует применение ИОНМ, который позволяет значительно облегчить идентификацию и визуализацию ВГН, контролировать его проводимость до и после оперативного воздействия и тем самым избежать повреждения, о чем все чаще упоминается во многих как отечественных, так и зарубежных публикациях [14].

Несомненно, ключевым аспектом при планировании оперативного вмешательства является полноценная и качественная дооперационная топическая диагностика с применением не менее, чем двух визуализирующих методик, основными из которых являются УЗИ и сцинтиграфия ОЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом (однофотонная эмиссионная компьютерная томография или однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией) [1; 3; 13]. Однако немаловажным остается вопрос интраоперационной идентификации здоровых ОЩЖ и паратиром, решение которого способствует благоприятному исходу хирургического лечения пациентов с различными формами гиперпаратиреоза, поскольку именно удаление всей патологической измененной паратиреоидной ткани определяет окончательный исход лечения. Как показало наше исследование, при поиске ОЩЖ во время операции важно учитывать закономерности их расположения по отношению к доле ЩЖ, срединной линии шеи, а также по глубине залегания от уровня кожного покрова. Чем ниже находится ОЩЖ, тем более часто она расположена латеральнее от срединной линии и ближе к передней поверхности шеи. При этом следует учитывать, что ОЩЖ имеет единственный кровоснабжающий ее сосуд, исходящий преимущественно из бассейна НЩА, который можно использовать в качестве своеобразного постоянного топографо-анатомического ориентира для поиска паратиром.

До недавнего времени хирурги для обеспечения радикальности вмешательства могли ориентироваться только на данные дооперационной топической диагностики, доскональное знание ана-

томии передней области шеи и личный опыт, что не всегда во время операции позволяло распознать ОЩЖ в операционной ране. Для решения указанных проблем на сегодняшний день в эндокринную хирургию активно внедряются вспомогательные навигационные и визуализирующие методики, основанные на применении радиофармпрепаратов и флуоресцентных агентов. Однако, как показывают результаты нашего и других исследований, данные методики нуждаются в дальнейшем серьезном изучении [4; 15]. Рутинное использование интраоперационного паратиреономониторинга с 5-АЛК в настоящее время представляется нецелесообразным, но может быть использовано при повторных операциях на ЩЖ и ОЩЖ, неоднозначных данных дооперационной диагностики, эктопированном расположении паратиром, а также у больных с ТГПТ [15].

Таким образом, успешность хирургического лечения пациентов с гиперпаратиреозом определяется в первую очередь скрупулезной, строго последовательной реализацией лечебно-диагностического алгоритма, в рамках которого должны быть установлены все клинические проявления заболевания, его осложнения, определена форма гиперпаратиреоза, топографо-анатомическая локализация паратиром, точно сформулированы показания к операции, а сами оперативные вмешательства выполнены с использованием всего арсенала современных технологий, позволяющих повысить уровень доказательности и безопасности хирургии ОЩЖ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты позволяют считать минимально инвазивные эндоскопически-ассистированные вмешательства операциями выбора при лечении больных первичным гиперпаратиреозом при сочетании классической лабораторной картины, однозначных данных дооперационной топической диагностики паратиром и их типичном расположении. При этом точное знание вариантной, клинической и типовой анатомии передней области шеи с учетом выявленных в нашем исследовании клинико-анатомических параллелей и опыт хирургической бригады определяют исход оперативного вмешательства. Применение методики MIVAR с осуществлением латерализации доли щитовидной железы, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов, а также использование интраоперационного нейромониторинга и паратиреономониторинга позволяет улучшить результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза, снизить количество послеоперационных осложнений, частоту персистенции и рецидива заболевания, повысить качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Еремкина А. К., Егшатын Л. В., Мамедова Е. О., Крупинова Ю. А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77. doi:10.14341/probl201662640-77.

2. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мирная С. С., Ростомян Л. Г., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ). *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(3):3-10.

3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R., Silverberg S. J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J. T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413.

4. De Leeuw F., Breuskin I., Abbaci M., Casiraghi O., Mirghani H., Ben Lakhdar A., Laplace-Builhé C., Hartl D. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by autofluorescence: a feasibility study. *World J Surg*. 2016;40(9):2131-2138. doi:10.1007/s00268-016-3571-5.

5. Ryan S., Courtney D., Moriariu J., Timon C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(12):4225-4232. doi:10.1007/s00405-017-4776-4.

6. Russell J. O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet W. B., Kim H. Y., Randolph G., Richmon J. D., Tufano R. P. Transoral Thyroid and Parathyroid Surgery Vestibular Approach: A Framework for Assessment and Safe Exploration. *Thyroid*. 2018;28(7):825-829. doi:10.1089/thy.2017.0642.

7. Ruhle B. C., Bryan A. F., Grogan R. H. Robot-Assisted Endocrine Surgery: Indications and Drawbacks. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(2):129-135. doi:10.1089/lap.2018.0308.

8. Henry J. F., Iacobone M., Mirallie E., Deveze A., Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2001;130(6):999-1004. doi:10.1067/msy.2001.119112.

9. Miccoli P., Berti P., Conte M., Raffaelli M., Materazzi G. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *J Am Coll Surg*. 2000;191(6):613-618. doi:10.1016/s1072-7515(00)00737-7.

10. Ikeda Y., Takami H., Niimi M., Kan S., Sasaki Y., Takayama J. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surgical Endoscopy*. 2001;15(11):1362-1364. doi:10.1007/s004640080139.

11. Bellantone R., Lombardi C. P., Rubino F., Perilli V., Sollazzi L., Mastroianni G., Gagner M. Arterial PCO<sub>2</sub> and cardiovascular function during endoscopic neck surgery with carbon dioxide insufflation. *Arch Surg*. 2001;136(7):822-827. doi:10.1001/archsurg.136.7.822.

12. Черных А. В., Малеев Ю. В., Шевцов А. Н., Голованов Д. Н. Прогнозирование типовых особенностей топографии околотитовидных желез с применением регрессионного анализа. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):273-280.

13. Wilhelm S. M., Wang T. S., Ruan D. T., Lee A. A., Asa S. L., Duh Q. Y., Doherty G. M., Herrera M. F., Pasieka J. L., Perrier N. D., Silverberg S. J., Solórzano C. C., Sturgeon C., Tublin M. E., Udelsman R., Carty S. E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-968. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310.

14. Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С. Профилактика ятрогенных повреждений гортанных нервов при традиционных и малоинвазивных операциях на щитовидной железе. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2017;36(1):17-24. doi:10.17816/brmma12160.

15. Takeuchi S., Shimizu K., Shimizu K. Jr., Akasu H., Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(2):84-93. doi:10.1272/jnms.81.84.

#### REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kusnezov N. S., Pigarova E. A., Voronkova I. A., Lipatenkova A. K., Egshatyan L. V., Mamedova E. O., Krupinova Yu. A. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.).

2. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Mirnaya S. S., Rostomyan L. G., Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution «Endocrinological Research Centre»). *Problems of Endocrinology*. 2011;57(3):3-10. (In Russ.).

3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R., Silverberg S. J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J. T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413.

4. De Leeuw F., Breuskin I., Abbaci M., Casiraghi O., Mirghani H., Ben Lakhdar A., Laplace-Builhé C., Hartl D. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by autofluorescence: a feasibility study. *World J Surg.* 2016;40(9):2131-2138. doi:10.1007/s00268-016-3571-5.

5. Ryan S., Courtney D., Moriariu J., Timon C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(12):4225-4232. doi:10.1007/s00405-017-4776-4.

6. Russell J. O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet W. B., Kim H. Y., Randolph G., Richmon J. D., Tufano R. P. Transoral Thyroid and Parathyroid Surgery Vestibular Approach: A Framework for Assessment and Safe Exploration. *Thyroid.* 2018;28(7):825-829. doi:10.1089/thy.2017.0642.

7. Ruhle B. C., Bryan A. F., Grogan R. H. Robot-Assisted Endocrine Surgery: Indications and Drawbacks. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29(2):129-135. doi:10.1089/lap.2018.0308.

8. Henry J. F., Iacobone M., Mirallie E., Deveze A., Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001;130(6):999-1004. doi:10.1067/msy.2001.119112.

9. Miccoli P., Berti P., Conte M., Raffaelli M., Materazzi G. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *J Am Coll Surg.* 2000;191(6):613-618. doi:10.1016/s1072-7515(00)00737-7.

10. Ikeda Y., Takami H., Niimi M., Kan S., Sasaki Y., Takayama J. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surgical Endoscopy.* 2001;15(11):1362-1364. doi:10.1007/s004640080139.

11. Bellantone R., Lombardi C. P., Rubino F., Perilli V., Sollazzi L., Mastroianni G., Gagner M. Arterial PCO<sub>2</sub> and cardiovascular function during endoscopic neck surgery with carbon dioxide insufflation. *Arch Surg.* 2001;136(7):822-827. doi:10.1001/archsurg.136.7.822.

12. Chernykh A. V., Maleev Yu. V., Shevtsov A. N., Golovanov D. N. The prediction model features the topography of the parathyroid glands with the use of regression analysis. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2017;20(3):273-280. (In Russ.).

13. Wilhelm S. M., Wang T. S., Ruan D. T., Lee A. A., Asa S. L., Duh Q. Y., Doherty G. M., Herrera M. F., Pasieka J. L., Perrier N. D., Silverberg S. J., Solórzano C. C., Sturgeon C., Tublin M. E., Udelsman R., Carty S. E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310.

14. Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S. Prevention of iatrogenic damages of the laryngeal nerves in traditional and minimally invasive thyroid surgery. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii.* 2017;36(1):17-24. (In Russ.).

15. Takeuchi S., Shimizu K., Shimizu K. Jr., Akasu H., Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch.* 2014;81(2):84-93. doi:10.1272/jnms.81.84.

## СПОСОБ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ДЛЯ АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПРИ ПОМОЩИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Ромашченко П. Н., Железняк И. С., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:** Блюмина Софья Григорьевна, преподаватель кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, e-mail: sonechka.bliumina@yandex.ru

**For correspondence:** Sofya G. Blyumina, teacher of the department of faculty surgery of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, e-mail: sonechka.bliumina@yandex.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Zheleznyak I. S., <http://orcid.org/0000-0001-7383-512X>

Maistrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Bliumina S. G., <http://orcid.org/0000-0001-7028-2347>

### РЕЗЮМЕ

Предоперационному планированию доступа к образованиям надпочечников при помощи современных возможностей компьютерно-томографической (КТ) навигации в литературе уделяется недостаточно внимания. Целью работы было продемонстрировать возможности проектирования безопасного доступа для адrenaлэктомии с использованием трёхмерных печатных моделей, основанных на предоперационных компьютерно-томографических данных. Изучены возможности дооперационного проектирования доступа для адrenaлэктомии у 362 больных опухолями надпочечников, которым компьютерная томография выполнена на установке «Aquillion 64» («Toshiba», Япония) с последующей постпроцессорной обработкой изображений, построением многоплоскостных и 3D-реконструкций. Все пациенты были разделены на ретроспективную (n=157) и проспективную (n=205) группы. В 3 клинических случаях дооперационное проектирование доступа было дополнено созданием трёхмерной печатной модели надпочечника с опухолью при помощи программного обеспечения «Slicer 4.10.1».

Определены достоверные антропометрические (индекс массы тела, форма телосложения) и КТ-критерии проектирования хирургического доступа к правому и левому надпочечнику: диаметр образования; синтопия опухоли по отношению к стенкам нижней полой вены; протяженность центральной надпочечниковой вены и место её впадения в нижнюю полую вены; расположение опухоли относительно нижней вены правой доли печени, а также относительно ворот правой почки; расположение вблизи аорто-ренального сосудистого треугольника, ворот левой почки и сосудов селезенки. Трём больным с пограничным числом критериев риска развития сосудистых осложнений, связанных с техническими трудностями адrenaлэктомии (для правого надпочечника  $\geq 4$ , для левого надпочечника  $\geq 3$ ) была проведена КТ-сегментация изображений с последующим созданием трёхмерных пластиналов – модель опухоли надпочечника с соседними органами и сосудами.

Предоперационное КТ проектирование доступа с учётом критериев риска развития осложнений и использование трёхмерных печатных моделей позволяют обоснованно применять эндоскопические и открытые варианты адrenaлэктомии, достоверно улучшая непосредственные результаты лечения больных.

**Ключевые слова:** компьютерно-томографическое проектирование; 3D-модель; опухоль надпочечника; адrenaлэктомия.

## METHOD FOR DESIGNING SURGICAL ACCESS FOR ADRENALECTOMY USING 3D-MODELING

Romashchenko P. N., Zheleznyak I. S., Maistrenko N. A., Bliumina S. G.

Military medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

### SUMMARY

In the literature, insufficient attention is paid to the preoperative planning of the approach to adrenal glands using the modern capabilities of computed tomography (CT) navigation. The aim of the work was to demonstrate the possibilities of designing safe access for adrenalectomy using three-dimensional printed models based on preoperative CT data. The possibilities of preoperative access design for adrenalectomy were studied in 362 adrenal tumor patients who underwent CT imaging on Aquillion 64 (Toshiba, Japan), followed by post-processor image processing, construction of multi-plane and 3D reconstructions. All patients were divided into retrospective (n=157) and prospective (n=205) groups. In 3 clinical cases, preoperative access design was supplemented by the creation of a three-dimensional printed model of the adrenal gland with a tumor using the Slicer 4.10.1 software.

Reliable anthropometric (body mass index, body shape) and CT-criteria for designing surgical access to the left and right adrenals were determined: diameter of formation; tumor syntopy in relation to the walls of the inferior vena cava; the length of the central adrenal vein and the place where it flows into the inferior vena

cava; the location of the tumor relative to the inferior vein of the right lobe of the liver, as well as relative to the gate of the right kidney; location near the aortic-renal vascular triangle, gate of the left kidney and spleen vessels. Three patients with a borderline number of risk criteria for the development of vascular complications associated with the technical difficulties of adrenalectomy (for right adrenals  $\geq 4$ , for left adrenals  $\geq 3$ ) underwent CT-segmentation of images with the subsequent creation of three-dimensional plates - a model of an NP tumor with neighboring organs and vessels.

Preoperative CT design of the approach, taking into account the risk criteria for complications and the use of 3-D printed models, can reasonably apply endoscopic and open options for adrenalectomy, significantly improving the immediate results of treatment of patients.

**Key words:** computed tomographic design; 3D-model; adrenal tumor; adrenalectomy.

Широкое использование минимально инвазивных технологий в хирургии надпочечников (НП) и возможностей планирования доступа к ним при помощи компьютерной томографии (КТ) привело к необходимости персонализированного подхода в лечении. Дооперационному планированию доступа к НП с опухолью при помощи современных возможностей КТ-навигации в литературе уделяется недостаточно внимания. Это способствует выбору нерациональных вариантов оперативных доступов для адrenaлэктомии (АЭ), сопряженных с риском развития осложнений и удлинением продолжительности операции. Анализ статичных КТ-снимков не позволяет хирургу сформировать виртуально-образное представление о расположении супраренальных желез, которое особенно важно при планировании оптимального оперативного доступа с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Цель данной работы – продемонстрировать возможности проектирования безопасного доступа для адrenaлэктомии с использованием трёхмерных печатных моделей, основанных на предоперационных компьютерно-томографических данных.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены возможности дооперационного проектирования доступа для АЭ у 362 пациентов опухолями надпочечников, проходивших обследование и лечение в клинике факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова. Все пациенты были разделены на ретроспективную ( $n=157$ ) и проспективную ( $n=205$ ) группы. Критерием включения пациентов в исследование стала возможность выполнения после 2013 года мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием на установке «Aquillion 64» («Toshiba», Japan) и последующей постпроцессорной обработкой изображений и построением многоплоскостных и 3D-реконструкций. В 3 клинических случаях дооперационное проектирование доступа было дополнено созданием трёхмерной печатной модели НП с опухолью при помощи программного обеспечения «Slicer 4.10.1» в виду наличия у них пограничного количества критериев риска развития сосудистых осложнений, связанных с техническими

трудностями во время АЭ (для правого НП  $\geq 4$ , для левого НП  $\geq 3$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Детальный анализ причинных факторов, удлиняющих время выполнения оперативного вмешательства в условиях ограниченного забрюшинного пространства, позволил установить, что к ним достоверно относятся при доступе к правому НП ( $p<0,05$ ): ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $n=7$ ); диаметр новообразования  $\geq 8 \text{ см}$  ( $n=6$ ); расположение НП с опухолью в воротах почки ( $n=36$ ), относительно нижней полой вены (ретрокавальная позиция,  $n=30$ ), а также нижней правой печеночной вены (НППВ,  $n=6$ ); короткая центральная вена (ЦВ) НП ( $n=10$ ) и впадение её в заднюю стенку НПВ ( $n=24$ ); наличие добавочных надпочечниковых вен ( $n=16$ ); наличие признаков инвазии ( $n=4$ ). Достоверными причинными факторами, удлиняющими выполнение доступа к левому НП, являются ( $p<0,05$ ): диаметр новообразования  $\geq 8 \text{ см}$  ( $n=4$ ); расположение НП с опухолью в области ворот почки ( $n=7$ ), расположение образования в области аорторенального сосудистого треугольника ( $n=7$ ), вблизи сосудов селезенки ( $n=6$ ), а также признаки инвазии опухоли ( $n=1$ ). Средняя продолжительность оперативных вмешательств у пациентов с наличием этих факторов составила  $158,2 \pm 35,0$  мин, средняя продолжительность оперативных вмешательств при их отсутствии –  $129,4 \pm 7,8$  мин ( $p>0,05$ ).

Доказано, что выделение правого НП с опухолью диаметром более  $8 \text{ см}$  привело к увеличению операционного времени на  $55,4 \pm 6,7$  мин в сравнении со средними показателями. Менее значимыми отдельно взятыми критериями были: наличие добавочных ЦВ, увеличивающее продолжительность АЭ на  $10,4 \pm 0,8$  мин; ретрокавальная позиция опухоли НП – на  $10,4 \pm 1,5$  мин; впадение ЦВ правого НП в заднюю стенку НПВ – на  $10,2 \pm 1,2$  мин; короткая ЦВ – на  $7,9 \pm 0,8$  мин; расположение опухоли в воротах почки – на  $4,1 \pm 0,6$  мин.

При анализе технических трудностей во время оперативного вмешательства установлено, что наиболее часто встречающимися критериями, влияющими на продолжительность левосторонней АЭ из ретроперитонеоскопического доступа, были: ИМТ

более 30 кг/м<sup>2</sup>, наличие которого приводило к удлинению операционного времени на 12,4±3,3 мин; расположение левого НП с опухолью в воротах почки – на 11,3±5,0 мин; близкое расположение сосудов селезенки – на 13,8±2,5 мин; локализация опухоли в области аорто-ренального сосудистого треугольника – на 6,3±1,0 мин. Для торакофрентомического доступа к левому НП критериями, удлиняющими продолжительность оперативного вмешательства, являлись: расположение в воротах почки – на 11,4±3,7 мин, в аорто-ренальном сосудистом треугольнике – на 21±4,0 мин; локализация вблизи сосудов селезенки – на 23,5±4,9 мин; признаки инвазии опухоли – на 36±3,7 мин.

На дооперационном этапе у больных ретроспективной группы КТ-критерии риска развития технических трудностей во время операции прицельно не изучались. Проведенный корреляционный анализ позволил определить значимость КТ-критериев и ИМТ в увеличении продолжительности правосторонней АЭ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) равен 0,97 (p=0,001), что свидетельствует о статистической значимости тесноты связи. Установлено, что продолжительность правосторонней АЭ у пациентов без КТ-критериев риска составляет 134,6±7,4 мин, с 1-м – 142,2±13,1 мин, с 2-мя – 146,6±7,1 мин, с 3-мя – 161,3±9,2 мин, с 4-мя – 175,0±21,8 мин, с 5-ю – 258,3±5,8 мин, с 6-ю – 270 мин, с 7-ю – 285 мин. Пациентов с сочетанием 8-и КТ-критериев не было. Таким образом, у пациентов с сочетанием 4 и более критериев риска развития интраоперационных осложнений предпочтение отдавали выполнению правосторонней АЭ из открытого доступа (p≤0,001).

При оценке корреляции КТ-показателей, обуславливающих интраоперационные технические трудности, а также ИМТ в группе больных образованиями левого НП продолжительность оперативных вмешательств составила 135,7±28,8 мин. Определено, что с увеличением количества КТ-критериев риска развития интраоперационных осложнений увеличивалась продолжительность вмешательств, что также подтверждено данными корреляционного анализа – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) равен 0,98 (p=0,02) и является статистически значимым показателем высокой тесноты связи. Так длительность операции у пациентов с 1-м критерием составила 141,2±43,4 мин, с 2-мя – 153,7±29,5 мин, с 3-мя – 176±25,4 мин, с 4-мя – 205 мин. Следует отметить, что у пациентов с сочетанием 3 и более критериев риска развития интраоперационных осложнений предпочтение отдавали выполнению АЭ из открытого доступа (p≤0,001).

Установлено, что имеется прямо пропорциональная зависимость между количеством критериев риска технических трудностей во время

операции и продолжительностью оперативного времени. Кроме того, удалось установить, что в случае правосторонней локализации опухоли НП и наличии 4 и более критериев предпочтение отдавалось открытым вариантам доступов, в случае левосторонне локализации – при наличии 3 и более признаков.

Предоставленные нами сведения доказывают, что у 3/4 больных с образованиями НП предпочтение отдавали ретроперитонеоскопической АЭ, объясняя её «анатомичностью» и целесообразностью доступа к НП со стороны забрюшинного пространства. Снижение операционной травмы во время таких оперативных вмешательств позволяет достоверно уменьшить длительность дренирования послеоперационной раны в зоне оперативного вмешательства (92,0±17,4 ч - при открытых и 23,7±15,8 ч - при ретроперитонеоскопических, p<0,05), снизить выраженность болевого синдрома и, как следствие, продолжительность приема НПВС (74,0±15,2 ч - после открытых и 42,3±13,8 ч - после ретроперитонеоскопических, p>0,05), что в конечном итоге приводит к сокращению сроков нахождения больного в стационаре (14,3±3,2 и 5,8±2,5 дней соответственно, p<0,05).

Анализ результатов выполненных оперативных вмешательств продемонстрировал, что увеличения сроков операционного времени напрямую зависит от особенностей расположения НП с опухолью и его взаимоотношения с рядом расположенными структурами, что возможно оценить детально при помощи дооперационной КТ.

Полученные дополнительные клиничко-анатомические и КТ-данные позволили до операции спланировать оперативное вмешательство у 205 больных проспективной группы, а также сформировать трёхмерное представление о топографии и синтопии забрюшинного пространства и определить безопасный вариант хирургического доступа для АЭ: ретроперитонеоскопический (n=183), лапароскопический (n=2), торакофрентомический (n=20), торакофренолапаротомический (n=1). Было выполнено 206 оперативных вмешательств у 205 больных. Один пациент с ФХ в рамках синдрома Горлинга подвергся одномоментной двусторонней ретроперитонеоскопической АЭ двумя операционными бригадами.

В трёх клинических наблюдениях у больных с пограничным количеством критериев риска (у одного больного с правосторонней локализацией опухоли НП – 4 критерия, у двух больных с левосторонней локализацией – 3 критерия) возникли трудности на этапе планирования хирургического доступа для выполнения АЭ. Эти трудности, прежде всего, были вызваны большими размерами гормонально-активных образований НП, а также высоким риском повреждений сосудистых струк-

тур во время оперативного вмешательства. С целью создания объемного представления о расположении НП с опухолью и выбора рационального хирургического доступа для АЭ была проведена КТ-сегментация изображений с последующим созданием 3D-модели органа, позволившая аргументировать выбор рационального доступа

#### ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени нет единой стандартизации выбора доступа для АЭ с применением персонализированного подхода [1; 2]. Европейские авторы чаще публикуют результаты ретроперитонеоскопических доступов и считают его предпочтительным в хирургии надпочечниковых желез, между тем американские исследователи чаще применяют фразу «золотой стандарт» в отношении лапароскопических доступов [3-5]. Одни исследователи в вопросе выбора доступа руководствуются собственным опытом, другие – анализируют результаты других авторов. Однако при оценке литературных данных даже в эру развития высоких технологий и минимально инвазивной хирургии многие врачи сталкиваются с осложнениями АЭ, требующие конверсий доступа или даже повторных оперативных вмешательств [5-8]. Иногда процент осложнений достигает невероятно пугающих цифр – 11,8% [9]. Немецкая ассоциация эндокринных хирургов 2019 года среди общих рекомендаций по лечению больных новообразованиями НП сделала особый акцент на оперативный опыт хирурга и профессионализм мультидисциплинарной команды, в частности, на коллегиальную работу специалистов лучевой диагностики и хирургов [10]. Единичные исследования демонстрируют свой опыт планирования хирургического доступа с применением возможностей КТ-проектирования [11]. Одни исследователи выделяют конкретные критерии выбора оптимального доступа для открытых и боковых лапароскопических, другие – для робот-ассистированных и однопортовых методик [1; 2; 7; 12; 13]. Другие авторы выделяют всего 3 критерия, которые могут повлиять на выбор доступа: размер образования НП, ИМТ и наличие признаков инвазии [6; 13]. По мнению американских исследователей, такие показатели как ИМТ, общая площадь подкожно-жировой клетчатки, площадь забрюшинного жира, измеренные с использованием аксиальных и сагиттальных КТ-изображений, никакой диагностической ценности в предотвращении развития осложнений не имеют [7]. Особый интерес представляют данные японских коллег по 3D-моделированию НП с нейробластомой в педиатрической практике с целью безопасного проектирования лапароскопического доступа для АЭ. Примечательно, что результаты проведенного исследования полностью согласуются с результатами

нашего исследования и демонстрируют преимущества дооперационного проектирования доступа при помощи трёхмерной печатной модели опухоли НП в виде сокращения продолжительности оперативного вмешательства, отсутствия осложнений и улучшения непосредственных результатов лечения пациентов детского возраста [14].

Таким образом, представленные результаты апробации разработанных критериев свидетельствуют об их валидности в отношении выбора доступа для АЭ, наглядно продемонстрировав свои преимущества, что отразилось на результатах обследования и непосредственного лечения больных образованиями НП (Таблица 1).

Сравнительный анализ больных ретроспективной и проспективной групп продемонстрировал достоверное ( $p=0,005$ ) сокращение продолжительности оперативных вмешательств, а также улучшение непосредственных результатов лечения, что согласуется с данными мировых мультицентровых исследований [1].

#### ВЫВОДЫ

1. Достоверными лучевыми критериями выбора рационального варианта хирургического доступа для АЭ, устанавливаемыми при изучении топографо-анатомических особенностей расположения надпочечника с опухолью при помощи КТ с постобработкой данных и применением различных режимов реконструкции изображений (MIP, MPR, SSD), являются: а) при правосторонней локализации опухоли надпочечника – диаметр образования надпочечника; синтопия опухоли по отношению к стенкам нижней полой вены, протяженность центральной надпочечниковой вены и место её впадения в нижнюю поую вены, расположение опухоли относительно нижней вены правой доли печени, а также относительно ворот правой почки; б) при левосторонней локализации опухоли надпочечника диаметр опухоли надпочечника, его расположения вблизи аорто-рентального сосудистого треугольника, ворот левой почки и сосудов селезенки.
2. Использование возможностей КТ в предоперационном проектировании рационального варианта доступа для АЭ позволяет с учетом индивидуальных особенностей пациента обоснованно применять эндоскопические и открытые варианты вмешательств.
3. Создание 3D-модели НП с опухолью на основе КТ-изображений позволяет при пограничном числе критериев риска развития технических трудностей во время

Таблица 1

## Сравнительная оценка результатов лечения больных опухолями надпочечников

Показатель	Анализируемые группы											
	Ретроспективная (n=157)				Перспективная (n=205)				Литературные сведения			
	Открытый	Лапароскопический	Ретроперитонеоскопический	Открытый	Лапароскопический	Ретроперитонеоскопический	Открытый	Лапароскопический	Ретроперитонеоскопический	Открытый	Лапароскопический	Ретроперитонеоскопический
Средняя продолжительность ОВ, мин	208,5±31,9	150,5±11,9	135±11,1	150±22,9	122,5±3,5	107,6±16,6						
161,2±35*	117,2±15,3* 134±20,1**	105±20,3* 121,5±18,6**										
Осложнения, %	-	-	-	-	-	-	1,3*	1,1*				0,7*
Длительность приема анальгетиков, ч	69,4±5,6	72±3,5	45,6±9,3	61,7±8,8	51±5,7	31,3±8,6	-	48±10,1**				24,3±5,5**
Койко-день после ОВ, сут	10,4±1,4	6,9±0,7	5,3±1,5	6,3±3,1	3,5±2,1	2,9±1,7	5,5±1,4*	3,8±1,0* 4,1±1,5**				2,5±1,5* 3,0±0,6**

Примечания: \* - Heger P. et al., 2017 \*\* - Mihai R. et al., 2019

операции (для правого НП  $\geq 4$ , для левого НП  $\geq 3$ ) спланировать наиболее безопасный вариант хирургического доступа для АЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Heger P., Probst P., Huttner F. J., Gooben K., Proctor T., Muller-Stich B. P., Strobel O., Buchler M. W., Diener M. K. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World Journal of surgery*. 2017;41(1):2746-2757. doi:10.1007/s00268-017-4095-3.

2. Hupe M. C., Imkamp F., Merseburger A. S. Minimally invasive approaches to adrenal tumors: an up-to-date summary including patient position and port placement of laparoscopic, retroperitoneoscopic, robot-assisted and single-site adrenalectomy. *Current opinion in urology*. 2017;27(1):56-61. doi:10.1097/MOU.0000000000000339.

3. Walz M. K. Minimally invasive adrenal gland surgery. Transperitoneal or retroperitoneal approach? *Der Chirurg*. 2012;83(6):536-545. doi:10.1007/s00104-011-2194-5.

4. Alesina P. F. Retroperitoneal adrenalectomy – learning curve, practical tips and tricks, what limits wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36-40. doi:10.21037/g.s.2019.03.11.

5. Madani A., Lee J. A. Surgical approaches to the adrenal gland. *The surgical clinics of North America*. 2019;99(4):773-791. doi:10.1016/j.suc.2019.04.013.

6. Mihai R., Donatini G., Vidal O., Brunaud L. Volume-outcome correlation in adrenal surgery – an ESES consensus statement. *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;404(7):795-806. doi: 10.1007/s00423-019-01827-5.

7. Christakis I., Ng C. S., Chen C., Yiin Y. H., Grubbs E. G., Perrier N. D., Lee J. E., Graham P. H. Operation duration and adrenal gland size, but not BMI are correlated with complication rate for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for benign diseases. *Surgery*. 2019;165(3):637-643. doi:10.1016/j.surg.2018.09.044.

8. Zonca P., Peterja M., Varra P., Richter V., Ostruszka P. The risk of retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Rozhledy v chirurgii*. 2017;96(3):130-133. PMID: 28433046.

9. Kostek M., Aygun N., Uludag M. Laparoscopic approach to the adrenal masses: single-center experience of five years. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2020;54(1):52-57. doi:10.14744/SEMB.2019.40225.

10. Lorenz K., Langer P., Niederle B., Alesina P., Holzer K., Nies Ch., Musholt Th, Goretzki P. E., Rayes

N., Quinkler M., Waldmann J., Simon D., Trupka A., Ladurner R., Hallfeldt K., Zielke A., Saeger D., Pöppel Th., Kukuk G., Hötker A., Schabram P., Schopf S., Dotzenrath C., Riss P., Steinmüller Th., Kopp I., Vorländer C., Walz M. K., Bartsch D. K. Surgical therapy of adrenal tumors: Guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;404(4):385-401. doi:10.1007/s00423-019-01768-z.

11. Емельянов С. И., Вередченко В. А., Митичкин А. Е. Использование трёхмерной компьютерной томографии в планировании лапароскопической адреналэктомии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2008;1(1):13-16.

12. Rowe S. P., Lugo-Fagundo C., Ahn H., Fishman E. K., Prescott J. D. What the radiologist needs to know: the role of preoperative computed tomography in selection of operative approach for adrenalectomy and review of operative techniques. *Abdominal radiology*. 2019;44(1):140-153. doi:10.1007/s00261-018-1669-y.

13. Azoury S. C., Nagarajan N., Young A., Mathur A., Prescott J. D., Fishman E. K., Zeiger M. A. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(4):628-632. doi: 10.1097/RCT.0000000000000578.

14. Souzaki R., Kinoshita Y., Ieiri S., Kawakubo N., Obata S., Jimbo T., Koga Y., Hashizume M., Taguchi T. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT-Images. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(12):2112-2115. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.08.037.

#### REFERENCES

1. Heger P., Probst P., Huttner F. J., Gooben K., Proctor T., Muller-Stich B. P., Strobel O., Buchler M. W., Diener M. K. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg*. 2017;41(1):2746-2757. doi:10.1007/s00268-017-4095-3.

2. Hupe M. C., Imkamp F., Merseburger A. S. Minimally invasive approaches to adrenal tumors: an up-to-date summary including patient position and port placement of laparoscopic, retroperitoneoscopic, robot-assisted and single-site adrenalectomy. *Current opinion in urology*. 2017;27(1):56-61. doi:10.1097/MOU.0000000000000339.

3. Walz M. K. Minimally invasive adrenal gland surgery. Transperitoneal or retroperitoneal approach? *Der Chirurg*. 2012;83(6):536-545. doi:10.1007/s00104-011-2194-5.

4. Alesina P. F. Retroperitoneal adrenalectomy – learning curve, practical tips and tricks, what limits wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36-40. doi:10.21037/g.s.2019.03.11.

5. Madani A., Lee J. A. Surgical approaches to the adrenal gland. *The surgical clinics of North America*. 2019;99(4):773-791. doi:10.1016/j.suc.2019.04.013.
6. Mihai R., Donatini G., Vidal O., Brunaud L. Volume-outcome correlation in adrenal surgery – an ESES consensus statement. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019;404(7):795-806. doi:10.1007/s00423-019-01827-5.
7. Christakis I., Ng C. S., Chen C., Yiin Y. H., Grubbs E. G., Perrier N. D., Lee J. E., Graham P. H. Operation duration and adrenal gland size, but not BMI are correlated with complication rate for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for benign diseases. *Surgery*. 2019;165(3):637-643. doi:10.1016/j.surg.2018.09.044.
8. Zonca P., Peterja M., Varra P., Richter V., Ostruszka P. The risk of retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Rozhledy v chirurgii*. 2017;96(3):130-133. (In Czech)
9. Kostek M., Aygun N., Uludag M. Laparoscopic approach to the adrenal masses: single-center experience of five years. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2020;54(1):52-57. doi:10.14744/SEMB.2019.40225.
10. Lorenz K., Langer P., Niederle B., Alesina P., Holzer K., Nies Ch., Musholt Th, Goretzki P. E., Rayes N., Quinkler M., Waldmann J., Simon D., Trupka A., Ladurner R., Hallfeldt K., Zielke A., Saeger D., Pöppel Th., Kukuk G., Hötter A., Schabram P., Schopf S., Dotzenrath C., Riss P., Steinmüller Th., Kopp I., Vorländer C., Walz M. K., Bartsch D. K. Surgical therapy of adrenal tumors: Guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019;404(4):385-401. doi:10.1007/s00423-019-01768-z.
11. Emelyanov S. I., Veredchenko V. A., Mitichkin A. E. The use of three-dimensional computed tomography in the planning of laparoscopic adrenalectomy. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii*. 2008;1(1):13-16 (In Russ.).
12. Rowe S. P., Lugo-Fagundo C., Ahn H., Fishman E. K., Prescott J. D. What the radiologist needs to know: the role of preoperative computed tomography in selection of operative approach for adrenalectomy and review of operative techniques. *Abdominal radiology*. 2019;44(1):140-153. doi:10.1007/s00261-018-1669-y.
13. Azoury S. C., Nagarajan N., Young A., Mathur A., Prescott J. D., Fishman E. K., Zeiger M. A. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(4):628-632. doi:10.1097/RCT.0000000000000578.
14. Souzaki R., Kinoshita Y., Ieiri S., Kawakubo N., Obata S., Jimbo T., Koga Y., Hashizume M., Taguchi T. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT-Images. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(12):2112-2115. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.08.037.

УДК: 616.441-003.822-006.2-006.5-006.55-006.6-073.43-073.756.2:615.849.2

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-172-180

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА Фолликулярных неоплазий с использованием динамической двухиндикаторной сцинтиграфии щитовидной железы

Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Бойков И. В., Криволапов Д. С., Рожникова Н. Я., Кротова Е. В.,  
Талантов С. В., Вшивцев Д. О.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

**Для корреспонденции:** Криволапов Денис Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший ординатор онкологического  
отделения кафедры факультетской хирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, e-mail:  
d.s.krivolapov@yandex.ru

**For correspondence:** Denis S. Krivolapov, PhD, chief surgical resident of the Department of Faculty Surgery Military Medical Academy  
named after S.M. Kirov, e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Maistrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Boykov I. V., <http://orcid.org/0000-0001-7383-512X>

Krivolapov D. S., <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>

Rozhnikova N. Ya., <http://orcid.org/0000-0002-0259-6819>

Krotova E. V., <http://orcid.org/0000-0002-7398-6451>

Talantov S. V., <http://orcid.org/0000-0001-6999-4937>

Vshivtsev D. O., <http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>

### РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа больных фолликулярными неоплазиями, которая требует разработки новых методов диагностики, позволяющих дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования. Одним из таких методов является динамическая двухиндикаторная сцинтиграфия щитовидной железы с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом и <sup>99m</sup>Tc-технетрилом. Однако общеизвестная визуальная методика оценки результатов исследования не позволяет достичь высоких показателей информативности и диктует необходимость дальнейшего изучения и модификации сцинтиграфии. Цель исследования: оценить диагностическую значимость динамической двухиндикаторной сцинтиграфии щитовидной железы с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом и <sup>99m</sup>Tc-технетрилом в дифференциальной диагностике узловых образований и определить ее место в лечебно-диагностическом алгоритме. Материал и методы: проанализированы результаты обследования и лечения 56 пациентов с заболеваниями щитовидной железы, которые были разделены на ретроспективную (n=17) и проспективную (n=39) группы. Всем пациентам выполнена динамическая двухиндикаторная сцинтиграфия, по результатам которой оценена диагностическая значимость общепринятой визуальной методики оценки результатов исследования, примененной в ретроспективной группе, а также модифицированной визуальной и оригинальной полуколичественной методик анализа данных – в проспективной. Результаты: новые методики оценки результатов исследования позволили повысить практически все показатели информативности до 100% (чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 100%, 92%, 94,3%, 83,3%, 100% соответственно). Анализ полученных результатов показал, что узловые образования, отнесенные к модели 1, 2 и 3 имеют низкий, промежуточный и высокий риск злокачественности соответственно; образования с индексом вымывания более 40% соответствуют коллоидному зобу, от 40% до 20% – фолликулярным аденомам, менее 20% – папиллярным карциномам. Заключение: новые методики оценки результатов двухиндикаторной сцинтиграфии являются альтернативными при обследовании пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, должны применяться при неоднозначных ультразвуковых и цитологических данных, позволяют проводить дифференциальную диагностику фолликулярных неоплазий и планировать рациональный объем оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** сцинтиграфия щитовидной железы; хирургия щитовидной железы; диагностическая значимость сцинтиграфии щитовидной железы; дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы.

### DIFFERENTIATING MALIGNANT FROM BENIGN FOLLICULAR LESIONS BY DYNAMIC TWO-INDICATOR THYROID SCINTIGRAPHY

Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Boykov I. V., Krivolapov D. S., Rozhnikova N. Ya., Krotova E. V.,  
Talantov S. V. Vshivtsev D. O.

Military medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

## SUMMARY

In recent years, there has been a tendency to increase the number of patients with follicular neoplasms, which requires the development of new diagnostic methods that allow malignant from benign thyroid nodules. One of these methods is dynamic two-indicator thyroid scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile. However, the generally accepted visual assessment of research results does not allow achieving high diagnostic value and dictates the need for further study and modification of scintigraphy. Goal: to evaluate the diagnostic value of  $^{99m}\text{Tc}$ -Methoxy-Isobutyl-Isonitrile scan in differentiating malignant from benign thyroid nodules and determine its place in the treatment and diagnostic algorithm. Material and methods: the results of examination and treatment of 56 patients with thyroid diseases were analyzed. All patients were divided into retrospective ( $n=17$ ) and prospective ( $n=39$ ) groups and underwent  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile scintigraphy. The diagnostic value of the generally accepted visual assessment of research results used in the retrospective group, as well as the modified visual and original semi-quantitative methods of data analysis-in the prospective group is evaluated. Results: new methods for evaluating the results of the study allowed to increase almost all indicators of diagnostic value to 100% (sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value) 100%, 92%, 94,3%, 83,3%, 100% respectively). The analysis of the results showed that thyroid nodules assigned to pattern 1, 2 and 3 have a low, intermediate and high risk of malignancy, respectively; thyroid nodules with a washout index  $\leq 40\%$  had a benign final histology (colloid goiter), 40% to 20% – to benign follicular adenomas, less than 20% – to papillary carcinomas. Conclusion: new methods for evaluating the results of two-indicator scintigraphy are alternative when examining patients with thyroid nodules, should be used when obtaining intermediate ultrasound and cytological data, allow for differentiating malignant from benign follicular lesions and plan a rational amount of surgery.

**Key words: thyroid scintigraphy; thyroid surgery; diagnostic value of thyroid scintigraphy; differential diagnosis of thyroid nodules.**

В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа пациентов с фолликулярными неоплазиями щитовидной железы (ЩЖ). Получение такого «неопределенного» результата цитологического исследования пункционного материала из узлового образования (УО) – сложная диагностическая ситуация, по сей день требующая обсуждения ряда вопросов, в том числе, касающихся разработки новых методов диагностики, позволяющих до операции дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования. С одной стороны, риск малигнизации таких УО составляет от 13 до 30% и динамическое наблюдение может быть небезопасным для пациента, а с другой – активная хирургическая тактика может привести к неоправданному оперативному вмешательству у 70% больных. В таких условиях, методы диагностики, обладающие высокой диагностической значимостью (в первую очередь чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью) могут существенно сократить количество пациентов, перенесших геми- и тиреоидэктомию по поводу фолликулярных аденом [1; 2; 3]. Для решения указанной проблемы в последние годы различными авторами предложены ряд методов, основными из которых являются мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ), эластография (компрессионная соноэластография и эластография сдвиговой волны), позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с  $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), молекулярно-биологические методы диагностики (молекулярно-генетический анализ с оценкой экспрессии генов и соматических мутаций, а также иммуноцитохимическая детекция молекулярных маркеров) и динамическая двухиндикаторная сцинтиграфия щитовидной железы с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и

$^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом [4-7]. Среди указанных методов диагностики наиболее доступным и перспективным представляется применение сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, являющимся неспецифическим туморотропным радиофармпрепаратом (РФП). Однако, применяемая в настоящее время общеизвестная визуальная методика оценки результатов исследования не позволяет достичь высоких показателей информативности в дифференциальной диагностике УО [8-11]. Очевидна необходимость дальнейшего изучения и модификации сцинтиграфии ЩЖ с оценкой ее диагностической значимости и определением места в диагностическом алгоритме.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость динамической двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в дифференциальной диагностике УО и определить ее место в лечебно-диагностическом алгоритме.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основу работы составили результаты обследования и хирургического лечения 56 пациентов с заболеваниями ЩЖ, которые были разделены на ретроспективную ( $n=17$ ) и проспективную ( $n=39$ ) группы. В исследование вошли 33 (58,9%) мужчины и 23 (41,1%) женщины, средний возраст которых составил  $50 \pm 14$  лет ( $p \leq 0,05$ ). Обязательным критерием включения в исследование было наличие у пациента УОЩЖ размером более 15 мм, средний размер которых составил  $25 \pm 11$  мм. Показаниями к хирургическому лечению являлись: фолликулярная опухоль – у 66,1% больных; высокодифференцированный рак или подозрение на него – у 26,8%; узловой нетоксический зоб – у 7,1%. Исходя из показаний к хирургическому лечению, тиреоид-

дэктомия выполнена у 21,4% больных, гемитиреоидэктомия – у 66,1%, удаление доли ЩЖ – у 5,4%, субтотальная резекция ЩЖ – у 7,1%.

Предоперационное обследование пациентов, проведенное с учетом российских и международных клинических рекомендаций, включало оценку тиреоидного статуса – уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, кальцитонина; выполнение мультипараметрического УЗИ ЩЖ со стратификацией риска малигнизации УО в рамках международной классификационной системы «TIRADS» (Thyroid Image Reporting and Data System); пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию УОЩЖ с цитологическим заключением по исследованию полученного материала в рамках системы «TBSRTC» (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), КТ шеи и груди по показаниям [2; 3].

Стандартный набор лабораторных и инструментальных исследований был дополнен выполнением динамической двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных УО. Исследование выполняли с помощью мультidetекторной гамма-камеры Toshiba Medical Systems Corporation (Japan), снабженной низкоэнергетическими высокоразрешающими коллиматорами, в положении больного лежа на спине с запрокинутой назад головой. Установку детектора осуществляли на минимальном расстоянии от передней поверхности шеи. Анатомическими ориентирами были перстневидный хрящ сверху и яремная вырезка грудины снизу. Важным моментом являлось сохранение стабильного положения тела пациента во время исследования с целью исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов [8]. В исследовании выделяли два этапа. Первым этапом осуществляли внутривенное введение  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата. В зависимости от возраста и массы тела пациенту вводили 50-100 МБк РФП, через 20 минут после инъекции которого получали плоскостные изображения передних отделов шеи (цифровой zoom: 3,2; матрица: 256x256; набор импульсов на каждый кадр: 500 Kcounts; время проведения исследования: 300 сек; энергия гамма-квантов:  $140\pm 20$  КэВ). Второй этап начинали после внутривенного введения 400-700 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила, вводимого через 5 минут после окончания сканирования с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. В том же положении пациента проводили динамическое сканирование в течение 35 минут и дополнительно статическое через 60 минут с последующим получением сумационных сцинтиграмм через 10 (ранняя фаза сканирования) и 60 (поздняя фаза) минут после инъекции туморотропного РФП (цифровой

zoom: 3,2; матрица: 128x128; набор импульсов на каждый кадр: 50 Kcounts; энергия гамма-квантов:  $140\pm 20$  КэВ). С целью улучшения качества снимков проводили стандартное сглаживание нативного изображения и вычитание тканевого фона.

Исследование с оценкой его результатов по общеизвестной визуальной методике выполнено у 17 больных ретроспективного исследования: у 9 с фолликулярными неоплазиями с целью их дифференциальной диагностики и у 8 с папиллярной карциномой или подозрением на нее по данным цитологического исследования с целью проверки информативности метода. При исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом УО оценивали как гиперфункционирующие («горячие» – поглощение радиофармпрепарата (РФП) в них выше, чем в нормальной ткани ЩЖ), функционирующие («теплые») и нефункционирующие («холодные» – с отсутствием поглощения в них РФП) [9-11]. Классическим вариантом, указывающим на злокачественный характер УОЩЖ считали наличие «холодного» образования при сканировании с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом с активным накоплением в нем  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила.

У 39 больных проспективного исследования с целью повышения показателей информативности была осуществлена модернизация методики визуальной оценки результатов исследования и разработана оригинальная методика полуквантитативного анализа данных, которые применены с целью дифференциальной диагностики 28 фолликулярных неоплазий и проверки информативности метода исследования у 4 больных узловым нетоксическим зобом и 7 папиллярной карциномой ЩЖ или подозрением на нее по данным цитологического исследования.

При визуальной оценке характера накопления РФП в УО предложена система, основанная на выделении 3-х моделей УОЩЖ в зависимости от показателей поглощения ими  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила:

- модель 1 – поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила ниже поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата;
- модель 2 – поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила выше поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в раннюю фазу сканирования; поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в раннюю фазу сканирования выше поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в позднюю фазу;
- модель 3 – поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила выше поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в раннюю фазу сканирования; поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в раннюю фазу сканирования ниже или равно поглощению  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в позднюю фазу.

УОЩЖ, расцененные первично как «горячие», а также соответствующие 1-ой модели, расценивали как доброкачественные; 2-й и 3-й моделям – как

образования с промежуточным и высоким риском злокачественности соответственно.

Полуколичественный анализ проводили путем расчета индекса вымывания (ИВ)  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в раннюю и позднюю фазы сканирования, для чего на ранних сцинтиграммах осуществляли построение области интересов (ОИ) вокруг УО и ее проекции за пределами ЩЖ в надключичной области с целью вычитания области фонового поглощения (ОФП) РФП; указанные ОИ и ОФП копировали на отсроченные сцинтиграммы; для расчета ИВ использовали средние показатели захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в ОИ и в ОФП, указанные в числовом эквиваленте. Таким образом, ИВ рассчитывали как отношению среднего захвата РФП с учетом вычитания его фонового поглощения в УО в позднюю и раннюю фазы сканирования, выраженному в процентах. Формулу для расчета ИВ представляем следующим образом: среднее поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в ОИ в раннюю фазу сканирования – среднее поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в ОФП в раннюю фазу сканирования = ранний результат (РР); среднее поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в ОИ в позднюю фазу сканирования – среднее поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в ОФП в позднюю фазу сканирования = поздний результат (ПР); ИВ =  $100 - \text{РР}/\text{ПР} \times 100$ .

Используя данную методику, предполагали, что УОЩЖ с ИВ РФП более 20% соответствуют доброкачественной опухоли, а менее 20% – злокачественной

Диагностическую значимость оценивали после получения результатов гистологического исследования операционного материала по общепринятым показателям: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность. Оценку эффективности сцинтиграфии проводили на основе бинарной логистической регрессии методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и построением графика зависимости. С целью сравнительного анализа ROC-кривых нескольких моделей оценивали площадь под кривой – Area Under Curve (AUC). Значение AUC 1.0 принимали за «идеальную» модель.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Классический результат динамической двухиндикаторной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, указывающий на злокачественность, отмечен у 13 больных ретроспективного исследования. Отсутствие накопления технетрила в гипо- или афункциональных узлах выявлено у 3 пациентов. У одного больного отмечено накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в функционирующем («теплом») узле. При оценке информативности представленной

методики установлено, что из 13 больных с признаками злокачественных УО наличие папиллярного рака подтверждено у 10. Папиллярная карцинома также выявлена у 1 больного из 3 с отсутствием накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в гипо- или афункциональных узлах. У остальных пациентов, в том числе с накоплением  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в «теплом» узле, диагностирована фолликулярная аденома. Установлено, что чувствительность данного метода диагностики в отношении папиллярного рака ЩЖ при визуальной оценке полученных результатов составила 90,9%, специфичность 50%, точность 76,4%, положительная прогностическая ценность 76,9%, отрицательная прогностическая ценность 75%.

Первичная оценка полученных при сканировании с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом сцинтиграмм у 4 больных проспективного исследования с коллоидными узлами позволила расценить их как функционирующие. При этом в них было отмечено менее интенсивное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила, что позволило отнести данные УОЩЖ к модели 1. УОЩЖ, соответствующие 2 и 3 моделям, были выявлены у 26 и 9 больных соответственно (табл. 1). Анализ информативности модифицированной визуальной методики оценки результатов сцинтиграфии показал, что доброкачественный характер был подтвержден у всех УОЩЖ, отнесенных к модели 1. Рассматривая модели 1 и 2 в качестве отрицательного результата в отношении злокачественного характера УОЩЖ, чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность методики составили 70%, 93,1%, 87,2%, 77,8% и 90% соответственно. Полученные показатели информативности превысили таковые при общеизвестном визуальном анализе данных за исключением чувствительности, обусловленной выборкой больных ( $p < 0,05$ ).

Полуколичественная оценка полученных данных проведена в 35 УОЩЖ, отнесенных ко 2 и 3 моделям, обладающим промежуточным и высоким риском злокачественности. Разброс ИВ установлен в пределах от 5,3% до 57,3% и в среднем составил  $26,8 \pm 2,2\%$ . Анализ полученных результатов и их сопоставление с гистологическим исследованием показали, что УОЩЖ с индексом вымывания более 40% соответствовали коллоидному зубу, от 40% до 20% – фолликулярным аденомам, менее 20% – папиллярным карциномам. Исключение составили только В-клеточные аденомы, характеристики поглощения РФП и ИВ в которых (15,1% и 19%) не отличались от папиллярных карцином (табл. 1).

Характеристика указанных образований с учетом результатов УЗИ, цитологического исследования материала, полученного при пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии, окончательного гистологического исследования и полученных данных сцинтиграфии представлена в таблице 1:

Таблица 1

## Сонографическая, морфологическая и радионуклидная характеристика УОЩЖ

№ п/п	Размер УОЩЖ, мм	Категория TIRADS	Категория BSRTC	ИВ, %	Гистология	Модель пациента
1	50	4a	4	57,3	Коллоидный зоб	2
2	20	3	4	52	Коллоидный зоб	2
3	28	3	4	49,9	Коллоидный зоб	2
4	20	4b	4	43,2	Коллоидный зоб	2
5	30	3	4	40	Коллоидный зоб	2
6	22	4a	4	39	Аденома	2
7	25	3	4	37,9	Аденома	2
8	30	4a	4	37,2	Аденома	2
9	15	3	4	35,8	Аденома	2
10	20	4a	4	35,3	Аденома	2
11	18	4a	4	35	Аденома	2
12	30	4a	4	33,2	Аденома	2
13	22	4a	4	31,8	Аденома	2
14	24	3	4	31,3	Аденома	2
15	29	4a	4	29,5	Аденома	2
16	32	4a	4	27,4	Аденома	2
17	15	4a	4	27	Аденома	2
18	15	4a	4	26,1	Аденома	2
19	17	4b	4	25,3	Аденома	2
20	22	4a	4	24,1	Аденома	2
21	15	2	5	23,4	Аденома	2
22	40	4b	4	22,8	Аденома	3
23	17	4b	4	22	Аденома	3
24	17	4a	4	19	В-клеточная аденома	2
25	21	4b	4	19	рак ЩЖ	2
26	25	5	6	17	рак ЩЖ	2
27	15	4b	6	15,7	рак ЩЖ	2
28	20	4a	4	15,1	В-клеточная аденома	2
29	19	5	6	13,5	рак ЩЖ	3
30	24	4b	4	12,4	рак ЩЖ	3
31	22	5	6	12	рак ЩЖ	3
32	24	4b	4	9,7	рак ЩЖ	3
33	19	5	6	7,1	рак ЩЖ	3
34	17	4a	4	6,8	рак ЩЖ	3
35	33	4a	6	5,3	рак ЩЖ	3

Эффективность полуколичественной методики оценки результатов исследования оценена на основе бинарной логистической регрессии посредством ROC-анализа. Установлено, что оптимальная отсечка была установлена на уровне 19%. Об-

щая чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность (с учетом В-клеточных аденом) составили 100%, 92%, 94,3%, 83,3%, 100% соответственно (AUC=0,986). При исключении В-клеточных аде-

ном все показатели информативности методики достигают 100% (AUC=1,0).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

За прошедшие 80 лет радионуклидная диагностика прочно вошла в арсенал диагностических средств учреждений здравоохранения, не уступая другим лучевым методам, таким как УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография. На сегодняшний день созданы совершенные регистраторы излучения (радиометрические приборы – гамма-камеры, однофотонный эмиссионный компьютерный томограф и позитронно-эмиссионный томограф), используются современные РФП и радионуклидные метки, наиболее популярными из которых являются  $^{99m}\text{Tc}$  и сам Технеций, имеющий идеальный для сцинтиграфии моноэнергетический спектр гамма-излучения 140 кэВ и период полураспада 6 часов, что побуждает к активному использованию сцинтиграфии ЩЖ с двумя РФП –  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и туморотропным  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом [8]. Именно поэтому в последние годы начато применение метода с целью дифференциальной диагностики УОЩЖ [1, 4-7, 9-11]. Все же, применение сцинтиграфии ЩЖ в международных рекомендациях в настоящий момент носит ограниченный характер и рекомендовано только для дифференциальной диагностики токсических форм зоба, обнаружения «холодных» узлов в гиперфункционирующей ткани ЩЖ, подлежащих пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии, выяснения топографоанатомических особенностей при загрудинном зобе, эктопии ЩЖ, для определения показаний к радиойодтерапии или оценки ее эффективности [2; 3].

Несмотря на совершенствование неинвазивных методов диагностики, цитологическое исследование пункционного материала остается единственным высокочувствительным и специфичным методом предоперационной морфологической верификации рака ЩЖ. Однако, другие показатели информативности методики резко снижаются с увеличением количества выявляемых фолликулярных неоплазий, что и требует дальнейшего поиска методов их дифференциальной диагностики с целью уменьшения количества необоснованных оперативных вмешательств, обоснования выбора рационального варианта хирургического вмешательства и улучшения результатов лечения. Одним из таких методов и является динамическая двухиндикаторная сцинтиграфия ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом.

Полученные в нашем исследовании результаты, которые согласуются с данным других авторов, показывают, что чувствительность общеизвестного способа визуальной оценки результатов исследования варьирует от 67 до 85,2%, специфичность – от

50 до 77,2%, точность – от 70 до 80,9%. Все три показателя достигают 90-95% в диагностике папиллярного рака ЩЖ [10; 11]. В ретроспективных и проспективных исследованиях зарубежных авторов, проведенных на больших группах пациентов, высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической ценности позволяли исключить рак ЩЖ почти со 100% вероятностью. Однако, положительные результаты сканирования отмечались как в доброкачественных, так и злокачественных УОЩЖ, что побуждало авторов не только к совершенствованию визуальной методики оценки результатов исследования, но и к разработке более объективной полуколичественной. В основу новых методик лег анализ накопления туморотропного РФП в разные фазы сканирования, что позволило повысить диагностическую значимость сцинтиграфии [1; 4; 5].

Полученная диагностическая значимость двухиндикаторной сцинтиграфии на первом этапе нашего исследования также доказала целесообразность применения метода в дифференциальной диагностике УОЩЖ с целью определения варианта и методики оперативного вмешательства и позволила в проспективном исследовании предложить модифицированную методику исследования, основанную на визуальном и полуколичественном анализе данных. В результате было достигнуто повышение практически всех показателей информативности до 100%. В нашем исследовании, как и в других, трудности диагностики были отмечены у больных с В-клеточными аденомами, характеристики которых в поглощении  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила мало отличаются от рака ЩЖ, что может быть связано с отрицательным трансмембранным митохондриальным электрическим потенциалом, формирующих их онкоцитарных клеток [1; 13].

Полученные нами и другими исследователями результаты доказали, что достигнутые высокие показатели информативности сцинтиграфии не только позволяют проводить дифференциальную диагностику фолликулярных неоплазий, но и выявлять папиллярный рак ЩЖ в УОЩЖ при наличии в них подозрительных на злокачественность сонографических характеристик, что позволяет избежать инвазивной пункционной биопсии [1; 14]. Дополнительным преимуществом сцинтиграфии перед другими инструментальными и морфологическими методами исследования служит ее невысокая стоимость [4-7]. При этом в исследовании ряда авторов продемонстрирована одинаковая чувствительность сцинтиграфии и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{-F}$ ДГ в выявлении рака ЩЖ, что ввиду низкой стоимости и доступности делает ее методом выбора при дополнительном обследовании пациентов с фолликулярными неоплазиями или неоднозначными данными УЗИ и цитологического исследования пункцион-

ного материала [4, 7]. В ряде исследований также было показано, что использование в качестве второго РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила позволяет не только проводить дифференциальную диагностику УОЩЖ, но и оценивать локальную и отдаленную распространенность патологического процесса посредством прогнозирования выявления метастазов в шейных лимфатических узлах на ранних стадиях рак ЩЖ с точностью до 86% [12; 13].

Недостатком исследования можно считать относительную субъективность метода (зависимость интерпретации результата от опыта оператора и качества аппаратуры), ограничение в размере выявляемых образований менее 15 мм, который лежит ниже порога разрешения современных гамма-камер, а также низкую доступность на территории Российской Федерации вследствие небольшого количества гамма-камер [8].

Очевидно, что, занимая место в лечебно-диагностическом алгоритме, динамическая двухиндикаторная сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом должна рассматриваться как альтернативная методика обследовании пациентов с УОЩЖ и применяться при неоднозначных ультразвуковых данных и результатах цитологического исследования пунктирного материала. Все же, ее внедрение в клиническую практику способствует обоснованному планированию адекватной хирургической тактики, снижению вероятности выполнения неоправданных операций у больных фолликулярными неоплазиями и улучшению результатов лечения [15]. Однако только комплексное применение методов диагностики обеспечит максимально возможное приближение клинического диагноза к окончательному, совпадающему с морфологическим заключением.

#### ВЫВОДЫ

1. Применение модифицированной визуальной методики оценки результатов исследования, а также разработанной методики полуколичественного анализа данных позволяет повысить диагностическую значимость (чувствительность, специфичность, точность, положительную и отрицательную прогностическую ценность) динамической двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом до 100%.
2. Выполнение исследования при таком подходе дает возможность выявлять папиллярный рак ЩЖ при наличии подозрительных на злокачественность сонографических характеристик УО, а также проводить дифференциальную диагностику фолликулярных неоплазий.
3. Больные УОЩЖ, отнесенными к 1 модели, а также 2 модели при ИВ более 40% подлежат динамическому наблюдению с ежегодной оценкой гормонального фона ЩЖ и выполнением УЗИ. Больным УОЩЖ 2 и 3 модели с ИВ от 20% до 40% показано выполнение органосберегающих оперативных вмешательств. При ИВ менее 20% и размере образований менее 20 мм необходимо выполнение гемитиреоидэктомии, более 20 мм – тиреоидэктомии (в том числе с использованием минимально инвазивных технологий).
4. Целесообразно дальнейшее использование метода в лечебно-диагностическом алгоритме при хирургических заболеваниях ЩЖ с целью уточнения показаний к хирургическому лечению, выбору его методики и объема. Однако необходимо продолжить его изучение на значительных группах больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Campenni A., Siracusa M., Ruggeri R. M., Laudicella R., Pignata S. A., Baldari S., Giovanella L. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6147-6153. doi:10.1038/s41598-017-06603-3.
2. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine practice*. 2016;22(5):622-639. doi:10.4158/EP161208.GL.
3. Patel K. N., L. Yip, Lubitz C. C., Grubbs E. G., Miller B. S., Shen W., Angelos P., Chen H., Doherty G. M., Fahey T. J., Kebebew E., Livolsi V. A., Perrier N. D., Sipos J. A., Sosa J. A., Steward D., Tufano R. P., McHenry C. R., Carty S. E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann. Surg.* 2020;271(3):21-93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
4. Piccardo A., Puntoni M., Treglia G., Foppiani L., Bertagna F., Paparo F., Massollo M., Dib B., Paone G., Arlandini A., Catrambone U., Casazza S., Pastorino A., Cabria M., Giovanella L. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between  $^{18}\text{F}$ -FDG2 PET/CT, multiparametric neck

ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(5):693-703. doi: 10.1530/EJE-15-1199.

5. Giovanella L., Campenni A., Treglia G., Verburg F. A., Trimboli P., Ceriani L., Bongiovanni M. Molecular imaging with 99mTc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016;43(6):10181026. doi: 10.1007/s00259-015-3285-1.

6. Heinzel A., Muller D., Behrendt F. F., Giovanella L., Mottaghy F. M., Verburg F. A. Thyroid nodules with indeterminate cytology: molecular imaging with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) is more cost-effective than the Afirma gene expression classifier. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41(8):1497-1500. doi:10.1007/s00259-014-2760-4.

7. Sager S., Vatankulu B., Erdogan E., Mut S., Teksoz S., Ozturk T., Sonmezoglu K., Kanmaz B. Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. *Endocrine.* 2015;50(1):138-145. doi: 10.1007/s12020-015-0580-3.

8. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск.: СТТ, 2010.

9. Давыдов Г. А., Олейник Н. А., Матвеев Е. Г., Давыдова Е. В., Гулевич Е. В. Двухиндикаторная сцинтиграфия в диагностике рака щитовидной железы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2006;51(4):52-57.

10. Кадочникова С. Ю., Шубина Ю. А., Мирхалеева Д. М. Роль сцинтиграфии в диагностике новообразований щитовидной железы. *Тюменский медицинский журнал.* 2014;16(4):24-25.

11. Тимофеева Л. А. Оценка эффективности метода двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Казанский медицинский журнал.* 2012;93(3):447-450. doi:10.17816/KMJ1864.

12. Zhu X. C., Zhou K., Xu S. Q., Ma Y. Diagnostic Value of Semiquantitative Analysis of 99mTechnetium-Methoxyisobutylisonitrile (99mTc-MIBI) Imaging in Predicting Early-Stage Cervical Lymph Node Metastasis of Thyroid Carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 2017;31(23):1552-1558. doi:10.12659/MSM.899966.

13. Kim S. J., Lee S. W., Jeong S. Y., Pak K., Kim K. Diagnostic Performance of Tc-99m MIBI for Differentiation of Malignant Thyroid Nodules; A Systematic Review and Meta-analysis. *Thyroid.* 2018;28(10):1339-1348. doi:10.1089/thy.2018.0072.

14. Yordanova A., Mahjoob S., Lingohr P., Kalf J., Türler A., Palmedo H., Biersack H. J., Kristiansen G., Farahati J., Essler M., Ahmadzadehfar H. Diagnostic accuracy of [99mTc] Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget.* 2017;8(55):94681-94691. doi:10.18632/oncotarget.21866.

15. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С., Пришвин А. П. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):163-170.

## REFERENCES

1. Campenni A., Siracusa M., Ruggeri R. M., Laudicella R., Pignata S. A., Baldari S., Giovanella L. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Scientific Reports.* 2017;7(1):6147-6153. doi:10.1038/s41598-017-06603-3.

2. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine practice.* 2016;22(5):622-639. doi:10.4158/EP161208.GL.

3. Patel K. N., L. Yip, Lubitz C. C., Grubbs E. G., Miller B. S., Shen W., Angelos P., Chen H., Doherty G. M., Fahey T. J., Kebebew E., Livolsi V. A., Perrier N. D., Sipos J. A., Sosa J. A., Steward D., Tufano R. P., McHenry C. R., Carty S. E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann. Surg.* 2020;271(3):21-93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.

4. Piccardo A., Puntoni M., Treglia G., Foppiani L., Bertagna F., Paparo F., Massollo M., Dib B., Paone G., Arlandini A., Catrambone U., Casazza S., Pastorino A., Cabria M., Giovanella L. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between 18F-FDG2 PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(5):693-703. doi: 10.1530/EJE-15-1199.

5. Giovanella L., Campenni A., Treglia G., Verburg F. A., Trimboli P., Ceriani L., Bongiovanni M. Molecular imaging with 99mTc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016;43(6):10181026. doi: 10.1007/s00259-015-3285-1.

6. Heinzel A., Muller D., Behrendt F. F., Giovanella L., Mottaghy F. M., Verburg F. A. Thyroid nodules with indeterminate cytology: molecular imaging with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) is more cost-effective than the Afirma gene expression classifier. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41(8):1497-1500. doi:10.1007/s00259-014-2760-4.

7. Sager S., Vatankulu B., Erdogan E., Mut S., Teksoz S., Ozturk T., Sonmezoglu K., Kanmaz B. Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI

in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. *Endocrine*. 2015;50(1):138-145. doi: 10.1007/s12020-015-0580-3.

8. Lishmanov YU. B., Chernov V. I. National guidelines on radionuclide diagnostics. Tomsk.: STT, 2010. (In Russ.).

9. Davydov G. A., Olejnik N. A., Matveenko E. G., Davydova E. V., Gulevich E. V. Double-phase scintigraphy in the diagnosis of thyroid cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2006;51(4):52-57. (In Russ.).

10. Kadochnikova S. YU., Shubina YU. A., Mirhaleeva D. M. The role of scintigraphy in diagnostics of thyroid neoplasm. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*. 2014;16(4):24-25. (In Russ.).

11. Timofeeva L. A. Evaluation of the effectiveness of the double indicator method of scintigraphy in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(3):447-450. doi: 10.17816/KMJ1864. (In Russ.).

12. Zhu X. C., Zhou K., Xu S. Q., Ma Y. Diagnostic Value of Semiquantitative Analysis of

<sup>99m</sup>Tc-Methoxyisobutylisonitrile (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) Imaging in Predicting Early-Stage Cervical Lymph Node Metastasis of Thyroid Carcinoma. *Med. Sci. Monit*. 2017;31(23):1552-1558. doi:10.12659/MSM.899966.

13. Kim S. J., Lee S. W., Jeong S. Y., Pak K., Kim K. Diagnostic Performance of Tc-99m MIBI for Differentiation of Malignant Thyroid Nodules; A Systematic Review and Meta-analysis. *Thyroid*. 2018;28(10):1339-1348. doi:10.1089/thy.2018.0072.

14. Yordanova A., Mahjoob S., Lingohr P., Kalf J., Türler A., Palmedo H., Biersack H. J., Kristiansen G., Farahati J., Essler M., Ahmadzadehfar H. Diagnostic accuracy of [<sup>99m</sup>Tc] Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(55):94681-94691. doi:10.18632/oncotarget.21866.

15. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Prishvin A. P. The concept of examination and treatment of surgical diseases of the thyroid gland. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2017;20(3):163-170. (In Russ.).

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г., Иванов А. М.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:** Блюмина Софья Григорьевна, преподаватель кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, e-mail: sonechka.blumina@yandex.ru

**For correspondence:** Sofya G. Blyumina, teacher of the department of faculty surgery of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, e-mail: sonechka.blumina@yandex.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Maistrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Blyumina S. G., <http://orcid.org/0000-0001-7028-2347>

Ivanov A. M., <http://orcid.org/0000-0002-8899-7524>

### РЕЗЮМЕ

Увеличение частоты случайного обнаружения опухолей надпочечников при выполнении лучевых исследований требует дальнейшего совершенствования методов лабораторной диагностики для своевременного выявления их скрытой гормональной активности и потенциала злокачественности, а также определения стратегических лечебных подходов. Целью работы было оценить возможности современной лабораторной диагностики в верификации скрытых форм гормонально-активных опухолей надпочечников для определения дальнейшей тактики лечения. В исследование было включено 207 (14,9%) из 1390 больных, у которых в плазме крови специально изучали гормоны предшественники стероидогенеза и метаболиты катехоламинов методом жидкостной хроматографии, а также онкомаркеры. Эти пациенты были разделены на группу субклинических форм гормонально-активных опухолей НП (n=173) и группы истинно гормонально-неактивных образований (n=34).

Установлено, что для пре-альдостером характерным является повышение кортикостерона (8,1±3,4 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона (12,3±3,0 нг/мл), 18-гидроксикортикостерона (5,4±1,4 нг/мл) в крови. Для пре-кортикостером: повышение кортизола (119,2±16,1 нг/мл), 11-дезоксикортизола (11,5±1,9 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона (12,8±2,1 нг/мл), соотношения кортизол/кортизон (9,1±1,6 нг/мл) в крови. Наличие «немой» феохромоцитомы подтверждено повышением в крови свободных метанефрина (105±27,1 нг/мл) и норметанефрина (196±43,6 нг/мл), а также хромогранина А (223,3±15,3 пг/мл). Для скрытых формы аденокортикального рака было характерно повышение в крови дегидроэпандростерона-сульфата (45,2±3,9 мкмоль/л), ракового эмбрионального антигена (9,8±1,2 нг/мл), сосудистого эндотелиального фактора роста (1122,0±24,5 нг/мл), ИЛ-6 (95,4±1,8 пг/мл), 11-дезоксикортизола (21,8±4,5 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона (4,2±3,2 нг/мл). Всем 173 больным гормонально-активными опухолями НП, а также 30 (88,2%) с крупными (6,5±2,0 см) гормонально-неактивными образованиями с наличием компрессионного синдрома выполнена адреналэктомия.

Определение в плазме крови гормонов предшественников стероидогенеза и метаболитов катехоламинов методом жидкостной хроматографии позволяет достоверно выявить функциональную активность опухолей надпочечников и определить их злокачественный потенциал, а также обосновать показания к проведению своевременного хирургического лечения.

**Ключевые слова:** образования надпочечников; субклинические формы; высокоэффективная жидкостная хроматография; предшественники стероидогенеза.

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SUBCLINICAL FORMS OF HORMONAL-ACTIVE ADRENAL TUMORS

Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Blyumina S. G., Ivanov A. M.

Military medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

### SUMMARY

The increased incidence of accidental revealing adrenal tumors in radiation studies requires further improvement of laboratory diagnostic methods for the timely detection of their latent hormonal activity and malignancy potential, as well as the determination of strategic therapeutic approaches. The aim of the work was to evaluate the capabilities of modern laboratory diagnostics in verification of latent forms of hormone-active adrenal tumors to determine further treatment tactics. The study included 207 (14.9%) of 1390 patients in whom the hormones precursors of steroidogenesis and catecholamine metabolites were studied in blood plasma by liquid chromatography, as well as tumor markers. These patients were divided into a group of subclinical forms of hormone-active NP tumors (n = 173) and a group of truly hormone-inactive formations (n=34).

It has been established that pre-aldosteroma is characterized with an increase of corticosterone (8.1±3.4 ng/ml), 11-deoxycorticosterone (12.3±3.0 ng/ml), 18-hydroxycorticosterone (5.4±1.4 ng/ml) in

blood. For pre-corticosteroma: increased cortisol ( $119.2 \pm 16.1$  ng/ml), 11-deoxycortisol ( $11.5 \pm 1.9$  ng/ml), 11-deoxycorticosterone ( $12.8 \pm 2.1$  ng/ml), the ratio of cortisol/cortisone ( $9.1 \pm 1.6$  ng/ml) in blood. The presence of «silent» pheochromocytoma was confirmed by an increase of blood free methanephrine ( $105.0 \pm 27.1$  ng/ml) and normetanephrine ( $196.0 \pm 43.6$  ng/ml), as well as chromogranin A ( $223.3 \pm 15.3$  pg/ml). The latent forms of adrenocortical cancer were characterized by an increase in blood dehydroepiandrosterone sulfate ( $45.2 \pm 3.9$   $\mu$ mol/L), cancer embryo antigen ( $9.8 \pm 1.2$  ng/ml), vascular endothelial growth factor ( $1122.0 \pm 24.5$  ng/ml), IL-6 ( $95.4 \pm 1.8$  pg/ml), 11-deoxycortisol ( $21.8 \pm 4.5$  ng/ml), 11-deoxycorticosterone ( $4.2 \pm 3.2$  ng/ml). All 173 patients with hormone-active NP tumors, as well as 30 (88.2%) with large ( $6.5 \pm 2.0$  cm) hormone-inactive formations with the presence of compression syndrome, underwent adrenalectomy.

Determination of the precursors of steroidogenesis and catecholamine metabolites in blood plasma by liquid chromatography can reliably identify the functional activity of adrenal tumors and determine their malignant potential, as well as substantiate indications for timely surgical treatment.

**Key words: adrenal gland formations; subclinical forms; high performance liquid chromatography; steroidogenesis precursors.**

Активное развитие и широкое использование лучевых методов исследования в медицине привело к учащению случаев обнаружения образований надпочечников (НП) [1; 2; 3]. Анализ популяционных данных свидетельствует о том, что в структуре этих образований около 65% инциденталом являются гормонально-неактивными образованиями надпочечников (ГНОН), 15% – метастатическими карциномами НП, 5-10% – кортизол-секретирующими аденомами (КСА), 3-5% – феохромоцитомами (ФХ), 2-5% – альдостерон-секретирующими аденомами, 2% – адренокортикальным раком (АКР) [4; 5]. При этом нередко в категорию гормонально-неактивных образований НП ошибочно включают опухоли со скрытой функциональной активностью. Это могут быть и субклиническая форма кортикостеромы НП («пре-кортикостерома»), и субклиническая форма альдостеромы («пре-альдостерома»), и «немая» феохромоцитома, и более фатальный диагноз – скрытая форма АКР. Закономерно, что риск развития тяжелых жизнеугрожающих сердечно-сосудистых и водно-электролитных нарушений у пациентов как с манифестными формами заболеваний, так и со скрытыми возрастает вплоть до возможности летального исхода [2; 6; 7]. Таким образом, ответственной задачей врача является раннее выявление не только манифестных, но и гормонально-активных образований НП с субклиническими проявлениями.

Возможности современной лабораторной диагностики за последние два десятилетия демонстрируют значительный скачок в верификации гормональной активности опухолей НП, которые, к сожалению, недостаточно используются в практической медицине [5; 7]. Стандартные методы исследования, такие как, оценка свободного кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона и ренина в крови, проведения подавляющих проб с дексаметазоном обладают низкой чувствительностью и специфичностью (88–97%) и не позволяют считать их универсальными [2]. Некоторые специалисты считают, что изучение стероидного профиля (СП) мочи и плазмы является наиболее значимым методом диагностики рака

коркового слоя НП, а выявление повышения метаболитов катехоламинов – подтверждением ФХ [6]. Перспективность исследования СП мочи и плазмы в диагностике злокачественных образований НП очевидна. Определение количественного и качественного состава стероидов в биологических жидкостях методами хроматографии у больных опухолями НП позволяет осуществить раннюю диагностику заболеваний, выделить дифференциально-диагностические критерии для верификации субклинической формы гормонально-активного образования, заподозрить АКР и определить дальнейшую тактику лечения больного.

Цель данной работы – оптимизировать возможности лабораторной диагностики в верификации скрытых форм гормонально-активных образований надпочечников для определения дальнейшей тактики лечения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Внедрение в клиническую практику современных методов топической визуализации опухолей надпочечников и лабораторной диагностики позволило нам выделить 207 (14,9%) из 1390 больных, у которых в плазме крови специально изучали гормоны предшественники стероидогенеза и метаболиты катехоламинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также онкомаркеры. Эти пациенты были разделены на группу субклинических форм гормонально-активных образований ( $n=173$ ) и группу истинно гормонально-неактивных образований ( $n=34$ ). Выявление признаков скрытой гормональной активности или потенциала злокачественности опухолей надпочечников считали показанием к хирургическому лечению.

Всем пациентам последовательно проводили оценку клинических, лабораторных и лучевых характеристик опухоли НП. При сборе анамнеза установлено, что опухоль была выявлена случайно при инструментальном обследовании по поводу другой патологии у 56 (27,1%) пациентов, отдельные жалобы имелись – у 147 (71%). Детализация клинических жалоб позволила выявить у 151 (72,9%) пациента скрытые клинические проявле-

ния заболевания, указывающие на патологию НП. Среди всех пациентов преобладали женщины – 139 (67,1%), средний возраст больных составил 51,1±14,5 лет. Оценку гормонального надпочечникового статуса выполнили всем пациентам, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики. Проводили исследование в плазме крови АКТГ и свободного кортизола, альдостерона и ренина с определением альдостерон-ренинового соотношения (АРС), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-сульфат), мета- и норметанефринов методом иммуноферментного анализа. С целью дифференциальной диагностики АКТГ-независимых форм эндогенного гиперкортизолизма проводили ночной и 48-часовой подавляющие тесты с дексаметазоном (1 мг и 2 мг соответственно) для выявления злокачественного характера кортикального образования НП оценивали уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА), интерлейкина-6 (ИЛ-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), для исключения нейроэндокринной природы опухоли – хромогранина А. Методика выполнения представленных лабораторных показателей достаточно полно освещена в литературе [1; 5; 8; 9].

Для определения предшественников стероидогенеза в крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ): кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), 11-дезоксикортикостерон (DOC), 18-гидроксикортикостерон (18-ОН-В), 11-дезоксикортизол (S), 11-дегидрокортикостерон (A) [2]. Все удаленные опухоли подвергались обязательному морфологическому исследованию с целью окончательной верификации диагноза. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, USA). Результаты представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ( $M \pm m$ ). При нормальном распределении достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, при ненормальном – с использованием непараметрического критерия U Манна-Уитни (достоверным считали различие при  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основываясь на стандартных методах лабораторной диагностики, у пациентов с субклинической формой АСА, при снижении ренина плазмы крови (1,2±11,4 мкМЕ/мл), нормальном уровне альдостерона (64,0±128,9 пг/мл) и недостоверном повышении АРС до 14,6±13,7 ( $p \geq 0,2$ ) для подтверждения диагноза выполняли оценку гормонов-предшественников синтеза минералокортикоидов. Нами установлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) повышения кортикостерона (B) до 8,1±3,4 (норма: до 3,0 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона

(DOC) до 12,3±3,0 (норма: до 2 нг/мл) и 18-гидроксикортикостерона (18-ОН-В) до 5,4±1,4 (норма: до 1,0 нг/мл). Диагноз пре-альдостеромы был установлен у 49 (23,7%) из 207 больных по результатам дополнительного изучения.

Исследование гормонального статуса пациентов с субклиническими проявлениями эндогенного гиперкортизолизма продемонстрировало нормальный уровень АКТГ плазмы крови – 37,6±11,1 пг/мл, уровень кортизола лишь у 22 пациентов был повышен до 876,8±282,7 нмоль/л. В виду малой информативности иммуноферментного анализа, проведено изучение гормонов-предшественников стероидогенеза. Методом ВЭЖХ выявлено статистически значимое повышение кортизола (F) плазмы крови до 119,2±16,1 нмоль/л ( $p < 0,05$ ), а также 11-дезоксикортизола (S) до 11,5±1,9 (норма: 1–3 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона (DOC) до 12,8±2,1 (норма: до 2 нг/мл), соотношения кортизол/кортизон (F/E) до 9,1±1,6 (норма: до 3 нг/мл). Пре-кортикостерома диагностирована у 101 (48,8%) больного.

При подозрении на «немую» ФХ, пациентам определяли в крови уровень свободных мета- и норметанефринов. Средний уровень свободного метанефрина у больных феохромоцитомой НП составил 105,0±27,1 (норма: 0-90 пг/мл), уровень свободного норметанефрина – 196,0±43,6 (норма: 0-180 пг/мл). Уровень хромогранина А определяли у всех пациентов с «немой» ФХ, среднее значение составило 223,3±15,3 (норма: 0-100 пг/мл). ФХ верифицирована у 14 (6,7%) больных.

Для пациентов со скрытыми формами АКР было характерно повышение в крови ДГЭА-С до 45,2±3,9 (норма: муж. 0,95-11,7 мкмоль/л; жен. 9,4 – 44,9 мкмоль/л) и РЭА до 9,8±1,2 (норма: 0,0-5,0 нг/мл). Кроме того, у данной категории больных отмечено достоверное повышение лабораторных маркеров злокачественности – СЭФР и ИЛ-6 до 1122,0±24,5 (норма: 0-250 нг/мл) и 95,4±1,8 (норма: 0-10 пг/мл) соответственно. Методом ВЭЖХ выявлено достоверное повышение гормонов-предшественников стероидогенеза у пациентов со скрытой клинической картиной АКР. Установлено 10-кратное повышение 11-дезоксикортизола (S) – 21,8±4,5 (норма до 2,0 нг/мл) и в 2-кратное увеличение 11-дезоксикортикостерон (DOC) – 4,2±3,2 (норма до 2,0 нг/мл). Скрытая форма АКР установлена у 9 (4,3%) пациентов.

Отсутствие клинических и лабораторных признаков гормональной активности как на основании иммуноферментного анализа, так и на основании данных ВЭЖХ, а также отсутствие накопления контрастного препарата образованием по данным МСКТ с в/в контрастированием, позволили установить у 34 пациентов диагноз гормонально-неак-

тивного образования НП (липوما, миеолипوما, киста, псевдокиста).

Проведенные ранее исследования в клинике, а также полученные нами новые данные указывают на необходимость хирургического подхода в отношении больных скрытыми формами гормонально-активных образований НП и АКР с целью предупреждения тяжелых эндокринно-обменных нарушений. Единственным оптимальным методом лечения больных как с манифестными, так и с субклиническими формами гормонально-активных образований является адреналэктомия (АЭ) [8]. Установлено, что операцией выбора у больных субклиническими формами новообразований НП является ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (АЭ), выполненная 90% больных. У 30 (88,2%) больных гормонально-неактивными образованиями НП в виду наличия жалоб на дискомфорт в поясничной области, а также крупные их размеры (6,5±2,0 см) также было выполнено оперативное вмешательство из ретроперитонеоскопического доступа.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних 5 лет ВЭЖХ прочно вошла в арсенал обязательных лабораторных методов обследования пациентов с образованиями НП неизвестной гормональной активности и злокачественного потенциала в Санкт-Петербурге и Ленинградской области [2; 4; 6; 8]. Однако в мировом врачебном сообществе до сих пор нет единства понимания необходимости использования данной методики [1; 3]. В руководящих документах Европейского общества эндокринологии и Европейской сети по изучению опухолей надпочечников нет упоминаний об оценке гормонов-предшественников, кроме того, специалисты предлагают игнорировать динамическое наблюдение пациентов, которым на этапе первичного обследования установлен диагноз доброкачественной гормонально-неактивной аденомы НП (при диаметре образования до 4 см) [3]. При этом, ряд авторов из Южной Кореи и Китая опубликовали данные о небезопасности соблюдения подобных рекомендаций в виду манифестации гормональной активности опухолей у пациентов молодого возраста, а также высоком риске малигнизации образований у лиц пожилого и старческого возраста [10; 11]. Исследователи из Великобритании в 2020 году опубликовали данные о том, что у пациентов с нетипичными клиническими формами гормонально-активных образований НП повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также летальных исходов, которые могут быть как следствием гемодинамических изменений, так и метаболических нарушений (резистентность тканей к инсулину, морбидное ожирение и дислипидемия) [12]. В этом же году

ученые из Литвы доказали, что начальные стадии ремоделирования сердечно-сосудистой системы (миокарда и интимы сосудов) могут наблюдаться у пациентов с бессимптомными аденомами НП [13]. Таким образом, проблема оценки функциональной активности случайно выявленных образований НП, а также тщательное обследование пациентов с начальными проявлениями заболеваний сердечно-сосудистой системы на предмет наличия опухоли НП вновь привлекла внимание врачей различных специальностей по всему миру и требует уточнений национальных клинических рекомендаций по обследованию и лечению больных опухолями НП с целью внесения метода ВЭЖХ в перечень обязательных лабораторных методов диагностики субклинических форм гормонально-активных опухолей.

#### ВЫВОДЫ

1. Изучение гормонов предшественников стероидогенеза и метаболитов катехоламинов в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии целесообразно считать обязательным методом лабораторной диагностики субклинических форм гормонально-активных опухолей НП.
2. Исключение функциональной активности, основанное на комплексной оценке клинических, лабораторных и лучевых данных, позволяет установить диагноз истинно гормонально-неактивного образования НП с чувствительностью 100%.
3. Своевременное выявление клинико-лабораторных признаков гормональной активности и потенциала злокачественности позволяет обосновать хирургическое лечение в объеме АЭ при помощи эндовидеохирургических технологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Молашенко, Н. В., Платонова Н. М., Бельцевич Д. Г., Юкина М. Ю., Трошина Е. А. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):39-44. doi:10.14341/ОМЕТ2016439-44.
2. Великанова Л. И., Шафигуллина З. Р., Ворохобина Н. В., Григорян К., Лисицын А. А., Обьедкова Е. В. Дифференциальная диагностика инциденталом коры надпочечников различными лабораторными технологиями. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(4):52-57.

3. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S., Dekkers O. M. Clinical Practice Guideline: Management of adrenal incidentalomas: ESE clinical practice guideline in collaboration with the ENSAT. *European Journal of Endocrinology*. 2016; 175(4):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467.
4. Ворохобина Н. В., Иванушко М. А., Великанова Л. И., Шустов С. Б., Шафигуллина З. Р., Лисицын А. А. Минералокортикоидная функция коры надпочечников у больных с феохромоцитомой. *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10(1):67-71. doi:10.17816/mechnikov201810167-71.
5. Morelli V., Reimondo G., Giordano R., Casa S. D., Policola C., Palmieri S., Salcuni A. S., Dolci A., Mendola M., Arosio M., Ambrosi B., Scillitani A., Ghigo E., Beck-Peccoz P., Terzolo M., Chiodini I. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *Journal of Clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):827-834. doi:10.1210/jc.2013-3527.
6. Великанова Л. И., Шафигуллина З. Р., Ворохобина Н. В., Малеваная Е. В. Определение ранних признаков злокачественности новообразований надпочечников у больных с синдромом Кушинга в результате изучения метаболизма стероидов мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(5):621-625.
7. Lenders J. W., Duh Q. Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A. P., Grebe S. K. G., Murad M. H., Naruse M., Pacak K., Young W. F. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guidelines. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014; 99(6):1915-1942. doi:10.1210/jc.2014-1498.
8. Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А., Орлова Р. В., Бабич А. И. Результаты диагностики и лечения адренокортикального рака. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015;174(3):29-39. doi:10.24884/0042-4625-2015-174-3-29-39.
9. Eisenhofer G., Masjkur J., Peitzch M., Dalmazi G. D., Bidlingmaier M., Gruber M., Fazel J., Osswald A., Beuschlein F., Reincke M. Plasma steroid metabolome is profiling for diagnosis and subtyping patients with Cushing syndrome. *Clinical Chemistry*. 2018;64(3):586-596. doi:10.1373/clinchem.2017.282582.
10. Reimondo G., Muller A., Ingargiola E., Puglisi S., Terzolo M. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2020;35(1):26-35. doi:10.3803/EnM.2020.35.1.26.
11. Li T., Li W., Fang X., Lv Q., Song Y., Shi Y. Comprehensive analysis on 559 cases of adrenal incidentalomas in the elderly Chinese. *Aging Medicine (Milton)*. 2018;1(1):35-38. doi:10.1002/agm2.12006.
12. Kelsall A., Iqbal A., Newell-Price J. Adrenal incidentalomas: Cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. *Gland surgery*. 2020;9(1):94-104. doi:10.21037/gs.2019.11.19.
13. Szychlinska M., Baranowska-Jurkun A., Matuszewski W., Wolos-Klosowicz K., Bandurska-Stankiewicz E. Markers of subclinical cardiovascular disease in patients with adrenal incidentalomas. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(2):69 p. doi:10.3390/medicina56020069.

## REFERENCES

1. Molashenko N. V., Platonova N. M., Beltsevich D. G., Jukina M. Ju., Troshina E. A. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(4):39-44. (In Russ.). doi:10.14341/OMET2016439-44.
2. Velikanova L. I., Shafigullina Z. R., Vorokhobina N. V., Grigorjan K., Lisicyn A. A., Ob'edkova E. V. Differential diagnostics by an incidental of the adrenal cortex by various laboratory technologies. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015;7(4):52-57. (In Russ.).
3. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S., Dekkers O. M. Clinical Practice Guideline: Management of adrenal incidentalomas: ESE clinical practice guideline in collaboration with the ENSAT. *European Journal of Endocrinology*. 2016; 175(4):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467.
4. Vorokhobina N. V., Ivanushko M. A., Velikanova L. I., Shustov S. B., Shafigullina Z. R., Lisicyn A. A. Mineralocorticoid functional of adrenal cortex in patients with pheochromocytoma. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018;10(1):67-71. (In Russ.) doi:10.17816/mechnikov201810167-71.
5. Morelli V., Reimondo G., Giordano R., Casa S. D., Policola C., Palmieri S., Salcuni A. S., Dolci A., Mendola M., Arosio M., Ambrosi B., Scillitani A., Ghigo E., Beck-Peccoz P., Terzolo M., Chiodini I. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *Journal of Clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):827-834. doi:10.1210/jc.2013-3527.
6. Velikanova L. I., Shafigullina Z. R., Vorokhobina N. V., Malevanaja E. V. Determination of early features of adrenal malignancy in patients with Cushing's syndrome by investigation of urine steroid metabolomics with gas chromatography-mass-spectrometry. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019;167(5):621-625. (In Russ.).
7. Lenders J. W., Duh Q. Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A. P., Grebe S. K. G., Murad M. H., Naruse M., Pacak K., Young W. F. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guidelines. *The journal of clinical endocrinology*

and metabolism. 2014;99(6):1915-1942. doi:10.1210/jc.2014-1498.

8. Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Orlova R. V., Babich A. I. Results of the diagnosis and treatment of adrenocortical cancer. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. 2015;174(3):29-39. (In Russ.) doi:10.24884/0042-4625-2015-174-3-29-39.

9. Eisenhofer G., Masjkur J., Peitzch M., Dalmazi G. D., Bidlingmaier M., Gruber M., Fazel J., Osswald A., Beuschlein F., Reincke M. Plasma steroid metabolome is profiling for diagnosis and subtyping patients with Cushing syndrome. *Clinical Chemistry*. 2018;64(3):586-596. doi:10.1373/clinchem.2017.282582.

10. Reimondo G., Muller A., Ingargiola E., Puglisi S., Terzolo M. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? *Endocrinology and metabolism*

(Seoul, Korea). 2020;35(1):26-35. doi:10.3803/EnM.2020.35.1.26.

11. Li T., Li W., Fang X., Lv Q., Song Y., Shi Y. Comprehensive analysis on 559 cases of adrenal incidentalomas in the elderly Chinese. *Aging Medicine (Milton)*. 2018;1(1):35-38. doi:10.1002/agm2.12006.

12. Kelsall A., Iqbal A., Newell-Price J. Adrenal incidentalomas: Cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. *Gland surgery*. 2020;9(1):94-104. doi:10.21037/gs.2019.11.19.

13. Szychlinska M., Baranowska-Jurkun A., Matuszewski W., Wolos-Klosowicz K., Bandurska-Stankiwicz E. Markers of subclinical cardiovascular disease in patients with adrenal incidentalomas. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(2):69 p. doi:10.3390/medicina56020069.

## ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА УЗЛАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Салтыкова В. Г.<sup>2</sup>, Александров Ю. К.<sup>1</sup>, Патрунов Ю. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, ул. Революционная, д.5, Ярославль, Россия.

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 127299, ул. Новая Ипатовка, д. 4, Москва, Россия;

**Для корреспонденции:** Александров Юрий Константинович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», e-mail: yka2000@mail.ru

**For correspondence:** Yuriy K. Aleksandrov, MD, head of the Department of Surgical diseases, Yaroslavl State Medical University, e-mail: yka2000@mail.ru

### Information about authors:

**Saltykova V. G.**, <http://orcid.org/0000-0003-3879-6457>

**Aleksandrov Yu. K.**, <http://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

**Patrunov Yu. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

### РЕЗЮМЕ

Перкутанная лазерная абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция и склеротерапия под ультразвуковым контролем являются малоинвазивными методами лечения доброкачественных узлов щитовидной железы. Методы имеют различную эффективность в зависимости от размеров, структуры и локализации узлов щитовидной железы. При отборе пациентов для лечения существенное значение имеют технические и биологические особенности различных малоинвазивных методов лечения. Из 124 человек с узлами щитовидной железы для малоинвазивного лечения были отобраны 32 пациента. Проведение малоинвазивного лечения и оценка ранних результатов лечения у 32 человек позволила выделить характеристики узлов щитовидной железы, влияющие на выбор режимов методик, технику их выполнения, а также вероятный прогноз результатов лечения узлов щитовидной железы (частичный регресс, полная деструкция, формирование фиброза). При отборе пациентов для малоинвазивного лечения ведущим методом является УЗИ, позволяющее на основании анализа ультразвукового паттерна объективно оценивать риски, предупреждать возможные осложнения и прогнозировать динамику воспалительных и регенераторных процессов.

**Ключевые слова:** узловой зоб, чрескожная лазерная абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, чрескожная инъекция этанола, склеротерапия, ультразвуковое исследование.

## THE SELECTION OF PATIENTS FOR MINIMALLY INVASIVE PROCEDURES ON THE THYROID NODULES

Saltykova V. G.<sup>2</sup>, Aleksandrov Yu. K.<sup>1</sup>, Patrunov Yu. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, 1500000, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 127299, Moscow, Russia

### SUMMARY

Percutaneous laser ablation (PLA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and ultrasound-guided sclerotherapy (PIE) are minimally invasive treatments for benign thyroid nodules (MIT). Methods have different effectiveness depending on the size, structure, and localization of thyroid nodes. When selecting patients for treatment, the technical and biological features of various minimally invasive treatment methods are essential. Out of 124 people with thyroid nodules, 32 patients were selected for minimally invasive treatment. Conducting minimally invasive treatment and evaluating early treatment results in 32 people allowed us to identify the characteristics of thyroid nodes that affect the choice of modes of methods, the technique of their implementation, as well as the likely prognosis of the results of treatment of thyroid nodes (partial regression, complete destruction, the formation of fibrosis). When selecting patients for minimally invasive treatment, the leading method is ultrasound, which allows us to objectively assess risks, prevent possible complications, and predict the dynamics of inflammatory and regenerative processes based on the analysis of the ultrasound pattern.

**Key words:** nodular goiter, percutaneous laser ablation, high-intensity focused ultrasound, percutaneous ethanol injection, sclerotherapy, ultrasound.

В последние годы все большее развитие получают малоинвазивные методы лечения (minimally invasive treatment – MIT) различных заболеваний внутренних органов [1]. Это касается и патологии щитовидной железы (ЩЖ) [2]. Основанием для

разработки малоинвазивных методик и технологий являются недостаточная эффективность лекарственных препаратов при ряде патологических процессов и неудовлетворенность специалистов результатами хирургического лечения из-за раз-

вития осложнений, влияющих на качество жизни пациентов [3; 4; 5]. Использование методик MIT позволяет одновременно или постепенно излечивать заболевания с минимальной травмой пациента и здоровой ткани ЩЖ [6]. Сегодня разработаны несколько методик MIT. Наиболее известными являются перкутанная лазерная абляция (PLA) [7; 8], высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) [9; 10] и склеротерапия (PIE) [11]. При MIT разрушение фолликулярного эпителия и других структур ЩЖ происходит в результате активного агрессивного воздействия физических и химических факторов, приводящего к регрессу жизнеспособных тканей и уменьшению размеров узлов ЩЖ.

Основным предметом обсуждения в научной медицинской литературе в настоящее время являются вопросы диагностики и лечения очаговых образований ЩЖ [12;13]. Применительно к MIT, это в первую очередь, формирование критериев отбора пациентов с патологией ЩЖ, методик и техники выполнения MIT, объективизации контроля за проведением MIT, оценки ближайших и отдаленных результатов лечения. Наиболее принципиальными являются вопросы отбора пациентов для выполнения MIT (PLA, HIFU и PIE) узлов ЩЖ.

Цель исследования: определить критерии отбора для выполнения малоинвазивных методов лечения (PLA, HIFU и PIE) узлов ЩЖ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2 месяцев 2020 года были обследованы 124 человека (107 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 17 до 73 лет с узлами ЩЖ. Длительность заболевания (с момента первичного выявления) составляла от 3 месяцев до 25 лет. При выборе лечебной тактики пациентов с узлами ЩЖ использовали рекомендации [14], которые ключевыми диагностическими методиками считают УЗИ и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАПБ). УЗИ выполнялось на нескольких этапах: 1) первичное амбулаторное УЗИ, ранжирование по TI-RADS, определение показаний к ТАПБ, выбор тактики (наблюдение, MIT, хирургическое лечение), 2) УЗИ на этапе подготовки к MIT, 2) контрольное исследование перед выполнением MIT, 3) ультразвуковой контроль в ходе MIT узлов ЩЖ, 4) заключительное УЗИ в конце процедуры, 5) мониторинг через 1 месяц после процедуры. Параллельно у всех пациентов проводилось регулярное обследование, включавшее осмотры эндокринолога и изучение гормонального статуса.

Первоначально всем больным в поликлиниках по месту жительства было выполнено амбулаторное УЗИ. При обращении пациентов в клинику во всех случаях проведена оценка стратификации риска по раку ЩЖ. При контрольном

амбулаторном УЗИ (Phillips Epiq5 (США), Acuson S-2000 (Германия), Mindray DC-8 (Китай)) проведен анализ ультразвуковой картины узлов ЩЖ с оценкой «больших» и «малых» эхопризнаков по градациям TI-RADS [15]. По итогам исследования TI-RADS2 установлено у 17 человек, TI-RADS3 – у 11, TI-RADS4 – у 90, TI-RADS5 – у 6. Всем пациентам с TI-RADS3 и 6 пациентам с TI-RADS2 пункционная биопсия не выполнялась. В то же время 11 пациентам с TI-RADS2 была выполнена ТАПБ в рамках подготовки к малоинвазивному лечению с целью исключения кистозной формы рака ЩЖ [16]. Всем больным с TI-RADS4 и TI-RADS5 была выполнена ТАПБ с цитологическим исследованием с учетом вероятности опухолевого процесса [17]. Оценка цитологической картины проводилась согласно рекомендациям системы Bethesda [18]. Были получены следующие результаты: TBSRTC1 (неинформативный материал, коллоид) вариант – у 5 человек (все из группы TI-RADS2), TBSRTC2- у 69, TBSRTC3 - у 9, TBSRTC4 - у 12, TBSRTC5- у 7, TBSRTC6 - у 5. По итогам цитологического исследования 12 пациентов с подозрением на рак ЩЖ (TBSRTC5) и установленным раком ЩЖ (TBSRTC6) сразу были направлены в хирургическое отделение для оперативного лечения. Пациентам (12 человек) с TBSRTC4 (фолликулярной неоплазией или подозрением на фолликулярную неоплазию) также было рекомендовано радикальное удаление доли ЩЖ. Пациентам с TBSRTC3 (9 человек) была рекомендована повторная ТАПБ через 3 месяца. У 69 пациентов с узлами ЩЖ размерами от 6 до 60 мм по максимальному диаметру цитологически была доказана доброкачественность процесса. Пациентам из этой группы с эутиреоидным узловым зобом было предложено лечение малоинвазивными методами. Также в эту группу попали 6 человек (TI-RADS2, TBSRTC1) с кистами ЩЖ, которых жидкостный компонент занимал более 80% объема.

При отборе пациентов для MIT дополнительно выполнялось УЗИ ЩЖ на аппарате Phillips Epiq5 (США) линейным датчиком 7-14 МГц с использованием серошкального режима (В-режим) и цветового доплеровского исследования (ЦДК). Исследование проводилось в соответствии с протоколом, рекомендованным РНЦХ Минздрава России [19]. Измеряли объем и оценивали ультразвуковые признаки узлов: экзогенность, экоструктуру, контуры. Объем узлов вычислялся путем измерения в двух проекциях (поперечной и продольной) согласно стандартной расчетной формуле [20]:  $V_{nod} = (\max P \times p_1 \times p_2) \times 0,479$ , где  $P_{max}$  - максимальный диаметр, обозначаемый условно как длина,  $p_1$  - один из меньших диаметров,  $p_2$  - второй меньший диаметр.

По результатам УЗИ на проведение PLA, HIFU и PIE были отобраны 32 человека в возрасте от 17

до 69 лет (28 женщин и 4 мужчины): 15 для PLA, 9 (10 узлов ЩЖ) для HIFU и 8 – для PIE. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение лечения согласно указаниям этического комитета. Большинство пациентов длительное время наблюдались эндокринологами, часть из них проходили курсы лечения тиреоидными препаратами без видимого эффекта. Формально во всех случаях показанием для проведения MIT узлов ЩЖ явилась отрицательная динамика (рост узлов ЩЖ) на фоне неэффективного и консервативного лечения и наблюдения. В результате дополнительного УЗИ были отобраны лишь 25,8% пациентов. Отводы для выполнения MIT мотивировались по ряду позиций: множественность узлов, особенности локализации узлов, особенности структуры, сомнение в доброкачественности.

За 15 минут до MIT выполняли УЗИ по расширенному протоколу. Исследование выполнялось на аппаратах Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) и SonoAce Medison Pico (Южная Корея) линейным датчиком 5-13 МГц. УЗИ выполняли в положении пациента на спине с запрокинутой головой. Осматривали зону предполагаемого вмешательства (от подъязычной кости до верхнего средостения). Проводили оценку размеров долей ЩЖ, их расположения, формы. Также измеряли размеры узлов. Оценивали состояние мягких тканей шеи и верхнего средостения, при дополнительном доплеровском картировании определяли васкуляризацию ЩЖ. Визуализировали по возможности лимфоузлы верхнего средостения, предгортанные и претрахеальные, зон сосудистых пучков (ОСА и яремная вена, подключичные артерии и вены).

PLA проводилась амбулаторно, без анестезии, под контролем УЗИ с помощью аппарата «Лами» GaAlAs (Лами, Россия): длина волны 1060 нм, мощность от 2,5 до 4,0 Вт, режим излучения – импульсный периодический (длина импульса 200 мсек, пауза 10 мсек), число импульсов от 700 до 2000 (энергия 350-1600 Дж). Для PLA использовали одноразовые стерильные иглы 19G или 17G, через которые проводили конический световод с диаметром кварцевого волокна до 0,40 мм (внешний диаметр с учетом защитного полимерного покрытия до 0,60 мм). На первом этапе в положении пациента лежа на спине с валиком под плечами под УЗИ-контролем (аппарат SonoAce Medison Pico (Южная Корея)) проводилась пункция узла ЩЖ. Затем под контролем УЗИ через иглу – проводник в узел заводился световод. После позиционирования иглы и кончика световода (3-4 мм от кончика иглы) в узле ЩЖ. После чего выполнялась PLA.

HIFU проводилась амбулаторно, с применением местной инфильтрационной анестезии с помощью аппарата Echorpulse (Theraclion, Франция). Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической

линзой диаметром 12 см, с изменяющейся частотой излучения от 0,8 до 1,6 МГц. Лечение проводилось в автоматическом режиме предварительного планирования. Для этого перед HIFU в положении пациентов лежа на спине проводилась топографическая разметка зоны воздействия и позиционирование узла ЩЖ на экране аппарата в фокусе абляции. Оценивалось соотношение узла со структурами шеи, определялся уровень кровоснабжения узла ЩЖ, для этого выполняли ЦДК.

PIE проводилась амбулаторно, без анестезии, под контролем УЗИ, в положении лежа на спине. После пункции узла ЩЖ одноразовой иглой 19G и визуальном подтверждении (УЗИ) нахождения ее в узле проводилась аспирация содержимого. После контроля нахождения иглы в узле вводился склерозант (этанол 960) в количестве 60% от объема аспирированного жидкого коллоида. Экспозиция составила 1 минуту, после чего проводилась полная реаспирация склерозанта с остатками кистозной жидкости.

Через 1 месяц после выполнения MIT был выполнен ультразвуковой контроль с целью оценки первичных результатов проведения PLA, HIFU и PIE узлов ЩЖ в ранние сроки после лечения.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

PLA была выполнена у 15 пациентов (14 женщин и 1 мужчин) в возрасте от 21 года до 66 лет. Размеры узлов ЩЖ: длина -  $28,3 \pm 10,8$  (12,0-35,2) мм, ширина  $19,9 \pm 6,0$  (10,0-30,4) мм, толщина -  $20,8 \pm 6,6$  (9,0-30,6) мм, объем  $5,33 \pm 1,81$  (0,5-8,8) см<sup>3</sup>. Выбор для PLA узлов ЩЖ с данными параметрами связан с данными о низкой эффективности метода в лечении солидных узлов более 35 мм в диаметре [21]. При ЦДК в 33% васкуляризация была высокой. При ЭГ жесткость узлов ЩЖ до PLA составила  $12,8 \pm 5,4$  (6,2-26,2) кПа. Время абляции составило  $8,86 \pm 4,09$  (3-15) минут, количество импульсов -  $1576,17 \pm 444,71$  (450-2343), мощность -  $3,3 \pm 0,2$  (2,4-4,0) Вт, энергия -  $1545,23 \pm 414,16$  (635-3568) J.

HIFU была выполнена у 9 человек (7 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 17 до 69 лет. Размеры узлов: длина -  $31,6 \pm 10,8$  (6,6-47,6) мм, ширина  $19,9 \pm 6,0$  (7,7-28,7) мм, толщина -  $20,8 \pm 6,6$  (7,7-30,6) мм, объем  $8,5 \pm 5,1$  (0,2- 18,8) см<sup>3</sup>. Выбор для HIFU узлов ЩЖ с данными параметрами связан с условием минимальной толщины узла более 7 мм. В 70% васкуляризация узла была высокой. По данным ЭГ жесткость узлов ЩЖ до HIFU составила  $14,2 \pm 6,2$  (3,2 - 35,4) кПа. Число точек абляции составило  $30,2 \pm 15,8$  (3-60), время абляции -  $23,2 \pm 11,0$  (3-51) минут, мощность -  $7,5 \pm 4,5$  (0,8-18,7) Вт, энергия -  $35,8 \pm 7,8$  (25-50) J.

PIE была выполнена у 8 человек (7 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 62 лет. Размеры узлов: длина -  $33,6 \pm 9,6$  (16-56) мм, ширина  $29,3 \pm 8,0$

(14-48) мм, толщина –  $24,9 \pm 7,6$  (12-34) мм, объем  $14,8 \pm 7,2$  (1,2-55,2, из них 50% более 10,0 см<sup>3</sup>) см<sup>3</sup>. Во всех случаях васкуляризация узла (центральная и периферическая) отсутствовала. Объем аспирированного коллоида  $12,6 \pm 7,5$  (1,0-50,0) мл, объем введенного склерозанта  $7,1 \pm 4,1$  (0,5-24,0) мл, экспозиция – 1 минута.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ выполнения процедур и раннего послеоперационного периода (через 1 месяц) эффективность МПТ в значительной степени зависит от верного отбора пациентов, правильности, точности и полноты проведения МПТ. Первая группа условий не связана с конкретным узловым образованием в ЩЖ. В частности, противопоказаниями для выполнения HIFU являются: 1. Аномалии возвратного нерва на противоположной стороне от стороны воздействия HIFU; 2. Шрамы или родинки в зоне фокуса УЗ-абляции. Противопоказаниями к RIE [22] являются: психическая неуравновешенность, высокое артериальное давление, коагулопатии. Для PLA противопоказаниями [23] являются: психические заболевания и пограничные состояния, поражения паренхиматозных органов в стадии обострения, заболевания системы крови, острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

В качестве одного из условий для отбора пациентов в нашем исследовании было подтверждение доброкачественности узла ЩЖ по данным ТАПБ, хотя в литературе имеются данные об успешном использовании МПТ при злокачественных опухолях [24; 25].

Каждый из малоинвазивных методов обладает достоинствами недостатками. Недостаточная эффективность каждого из методов в значительной степени связана с неправильным отбором пациентов для МПТ без учета специфики самих методов.

При перкутанной лазерной абляции (PLA) отмечены несколько эффектов: термический (следствие поглощения квантов света), возникновение волн сжатия и упругого удара в среде, а также ряд других эффектов, что в целом позволяет достичь фотохимического испарения тканей, содержащих воду. При нагреве узлов ЩЖ лазерным излучением с длиной волны 1060 нм происходит разрушение белковых структур клеток.

Сегодня HIFU является единственным действительно неинвазивным методом термоабляции. При HIFU пучок ультразвуковых волн с высокой энергией фокусируется в точечной области (5x7 мм) узла ЩЖ. Ультразвук достигает глубоко расположенных органов и структур (на глубину до 10-25 мм), которые и подвергаются абляции. При действии ультразвука имеют место термическая абляция (превращение механической энергии в

тепловую) и акустическая кавитация, а также прямое повреждение питающих узлов ЩЖ сосудов [26]. Температура в узле ЩЖ повышается до 56-100°C, что приводит к необратимым изменениям в клетках (коагуляционный некроз). Также УЗ-волны вызывают микровибрацию в области фокуса. При этом газ, находящийся в растворенном состоянии, превращается в микропузырьки, которые за счет резонанса лопаются, что ведет к дополнительному увеличению давления и температуры в этой зоне [27]. Гарантией безопасности метода является автоматическая остановка процедуры при смещении положения пациента.

Выполнение всех методик МПТ требует точного визуального контроля за техникой выполнения процедуры и контроля за возникающими эффектами. Это возможно лишь при условии качественного визуального сопровождения манипуляций на ЩЖ в режиме реального времени. УЗИ с ЦДК и ЭГ полностью удовлетворяет этим требованиям. Критерии отбора (включения/исключения) пациентов для МПТ основаны на специфичности, локализации и размеров узлов ЩЖ, установленных при УЗИ, а также на анатомических и физиологических особенностях пациента.

Узлы и очаговые образования ЩЖ при оценке УЗИ условно разделили на группы: а) одиночные локальные изменения без изменения объема и экоструктуры ЩЖ (киста, коллоидный узел, аденома ЩЖ, рак ЩЖ, тиреоидит де Кервена, псевдоузлы при АИТ, актиномикоз); б) множественные узлы однотипной структуры без изменения объема и экоструктуры ЩЖ (кисты, аденомы ЩЖ, коллоидные узлы, рак ЩЖ, АИТ и т.д.); в) множественные узлы различного строения без изменения объема ЩЖ (киста и коллоидный узел, киста и аденома ЩЖ, коллоидные узлы и рак ЩЖ и т.д.); г) одиночные и множественные узлы на фоне изменения объема и экоструктуры ЩЖ (коллоидный узел на фоне диффузного зоба, коллоидный зоб на фоне АИТ, рак ЩЖ на фоне АИТ, аденома ЩЖ на фоне АИТ и т.д.); д) одиночные и множественные узлы при уменьшении объема ЩЖ или полном ее отсутствии (рецидивный зоб, узлы на фоне аплазии ЩЖ, узлы на фоне атрофической формы АИТ). Наиболее оптимальными для выполнения PLA, HIFU и RIE являются единичные узлы доброкачественной природы (коллоидный зоб и кисты) без изменения окружающей ткани ЩЖ или на фоне диффузного увеличения ЩЖ без изменения ее эхогенности.

УЗИ ЩЖ позволило дать оценку ряду параметров: расположение ЩЖ, размеры, анатомическая форма и строение, экзогенность, структура, наличие узлов ЩЖ, состояние регионарных лимфатических узлов шеи, состояние окружающих тканей, в первую очередь сосудов. Положение ЩЖ явля-

ется важным фактором. Обычно нижние полюса обеих долей ЩЖ нормального объема находятся над стернальными концами ключицы. При таком положении узлы ЩЖ доступны для УЗИ, ТАПБ и МПТ. При низком расположении ЩЖ и смещении нижних полюсов долей и узлов за ключицу выполнение PLA и PIE, а также УЗИ-мониторинг за их выполнением затруднены. При HIFU имеются ограничения выполнения процедуры у людей с короткой толстой шеей и с частично загрудинным расположением узлов (шейно-медиастинальный зоб) в связи со сложным и длительным по времени позиционированием линзы. Также пациент должен быть в состоянии относительно хорошо перенести перерастяжение шеи во время лечения, в противном случае лечение может быть затруднительным или невозможным.

При оценке узлов ЩЖ оценивались их число, размеры (при множественных узлах учитывали диапазон от наименьшего до самого большого по диаметру узла), экзогенность, структуру, локализацию (передняя или задняя поверхность; нижняя, средняя, верхняя треть), соотношение с капсулой железы, положение по отношению к близлежащим органам.

При отборе пациентов для HIFU и PLA важное значение имеет локализация узла. Оптимальным является наличие прослойки здоровой ткани между зоной лечения и расположенными рядом структурами и органами шеи. С этой точки зрения наиболее благоприятным является центральное расположение узла и размер 15-25 мм в длину/ширину.

При латеральном паравазальном (на общей сонной артерии или яремной вене), параэзофагальном и паратрахеальном расположении узла ЩЖ не рекомендовали PLA ввиду возможных осложнений. Причиной является то, что при использовании лазера мощностью излучения 3 Вт и диаметре световода 1 мм (диаметр кварцевого волокна 0,4 мм) при экспозиции 2 минуты возникает очаг деструкции 10x3x3 мм [23]. Поэтому, исходя из рисков для здоровья пациентов, для лечения узлов ЩЖ, располагающихся в потенциально «опасных» зонах, PLA не применяется. Применение HIFU в том случае, если контур узла ЩЖ расположен вплотную к трахее, сонной артерией и пищеводу также сомнительно, поскольку программа HIFU автоматически исключит эту область из протокола планирования абляции в этой зоне. При HIFU расстояние до сонной артерии должно быть более 4,5 мм (особенно если сонная артерия находится за фокальной точкой), а расстояние до трахеи - более 5 мм (в том случае, если трахея находится за фокальной точкой, то более 10 мм).

При PLA подкапсульно расположенных узлов, несмотря на гемостатический эффект лазера, возможно формирование гематом между листка-

ми капсулы ЩЖ и между капсулой и мышцами. Также после PLA подкапсульного узла длительное время сохранялись болевые ощущения, а при УЗИ регистрировалась гипоехогенная зона, связанный с капсулой ЩЖ (вероятно, рубцовоизмененная ткань). Для выполнения HIFU подкапсульных узлов также есть ограничения: глубина расположения переднего края узла не должна быть менее 5,0 мм, глубина заднего края узла более 26,7 мм.

При отборе пациентов учитывалось, что при преобладании жидкостного компонента PIE имеет преимущество перед HIFU и PLA. PIE при кистозных узлах эффективна и позволяет добиться положительной динамики уже через 1 месяц после манипуляции. Разработчики HIFU считают, что метод неэффективен при лечении кистозных узлов, так как энергия ультразвука не фокусируется и рассеивается в жидкой среде, подобные данные получены и при использовании PLA кистозных узлов. В связи с этим 8 пациентам (6,45%) в качестве метода лечения была предложена PIE.

Выявление при УЗИ макрокальцинатов и наличие в структуре узла ЩЖ больших гиперэхогенных участков со сниженной васкуляризацией (признаки выраженного фиброзного компонента) является противопоказанием для МПТ: проведение PLA и PIE малоэффективно. Макрокальциноз препятствует воздействию HIFU, поэтому при отборе исключают случаи, когда крупные кальцинаты закрывают область, подлежащую лечению.

Также отводом для выполнения МПТ является выраженная неоднородность ткани ЩЖ (аутоиммунный процесс), увеличивала вероятность ошибки (ошибочное принятие локуса АИТ за узел) и возникновения осложнений.

Учет всех перечисленных выше параметров обусловил то, что из 69 пациентов с доброкачественными узлами ЩЖ для выполнения МПТ были отобраны всего 32 пациента, 33 пациента направлены под наблюдение эндокринолога, а 4 – на плановое оперативное лечение.

Через 1 месяц после выполнения МПТ уменьшение размеров узлов после PLA составило 26,8%, после HIFU – 17,0%, после PIE – 61,5%. Это совпадает с мнением [7;22,] об отсроченном эффекте PLA и HIFU.

#### ВЫВОДЫ

1. При формировании тактики малоинвазивного лечения узлов ЩЖ приоритетными являются данные УЗИ.
2. Выбор метода малоинвазивного лечения определяется локализацией, размерами и структурой узла ЩЖ, а также индивидуальными особенностями пациентов.
3. HIFU и PLA являются альтернативой наблюдению, хирургическому вмешательству

и другим термоабляционным методам при солидных узлах ЩЖ.

4. При узлах ЩЖ кистозного строения приоритетным является RIE, позволяющее добиться эффекта уже в течение 1 месяца после манипуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арабачян М. И., Соловьев В. И., Борсуков А. В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018;17(4):151-156.
2. Barczyński M. Introduction to Focused Issue on Novel Technologies in Endocrine Surgery. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(Suppl 2):S65-S68. doi:10.21037/gs.2020.01.10.
3. Вертянкин С. В., Дубошина Т. Б., Аскеров М. Р., Греков В. В., Турлыкова И. А. Изучение качества жизни у больных после операций доброкачественной тиреоидной патологии до и после операции. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(3-2):60-67.
4. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017;176(5):21-28.
5. Пампутис С. Н., Дякив А. Д., Александров Ю. К., Беляков И. Е. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019;65(1),S1:91-93.
6. Papini E, Pacella CM, Solbiati L A, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, Cantisani V, Cesareo R, Chiti A, Cozzaglio L, Crescenzi A, De Cobelli F, Deandrea M, Fugazzola L, Gambelunghe G, Garberoglio R, Giugliano G, Luzzi L, Negro R, Persani L, Raggiunti B, Sardanelli F, Seregni E, Sollini M, Spiezia S, Stacul F, Van Doorne D, Sconfienza L M, Mauri G. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid group. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):376-382. doi:10.1080/02656736.2019.1575482.
7. Могутов М. С., Савенко Е. И. Отдаленные результаты применения интерстициальной фотокоагуляции при субсантиметровых узлах щитовидной железы. Лучевая диагностика и терапия. 2011;4(2):73-76.
8. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella C M. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11):1253-61. doi:10.1089/thy.2010.0189. Epub 2010 Oct 7.
9. Kotewall N, Lang B H H. High-intensity focused ultrasound ablation as a treatment for benign thyroid diseases: the present and future. *Ultrasonography*. 2019;38:135-42.
10. Pałyga I, Pałyga R, Młynarczyk J, Kopczyński J, Gózdź S, Kowalska A. The current state and future perspectives of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules. *Gland Surg* 2020;9(Suppl 2):S95-S104. doi:10.21037/gs.2019.10.16.
11. Soo Yeon Hahn, Jung Hee Shin, Dong Gyu Na, Eun Joo Ha, Hye Shin Ahn, Hyun Kyung Lim, Jeong Hyun Lee, Jeong Seon Park, Ji-hoon Kim, Jin Yong Sung, Joon Hyung Lee, Jung Hwan Baek, Jung Hyun Yoon, Jung Suk Sim, Kwang Hwi Lee, Seon Mi Baek, So Lyung Jung, Yeon Koon Kim, Yoon Jung Choi, Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR), Korean Society of Radiology. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):609-620. doi:10.3348/kjr.2018.0696.
12. Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Вшивцев Д. О., Жеребцов Е. С. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019;65(1,S1):101-105.
13. Бутырский А. Г., Михайличенко В. Ю., Шупта Ю. Б., Дубовенко В. В., Астапенко В. П., Хожирахимов М. Х., Сердюкова А. С. Морфологическая диагностика у больных с предоперационными результатами тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(3-2):52-59.
14. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
15. Фисенко Е. П., Сенча А. Н., Катрич А. Н., Сыч Ю. П., Цветкова Н. В., Борсуков А. В., Костромина Е. В. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15(2):55-63. doi:10.14341/ket10115.
16. Kazanceva I. A. Bondarenko E. V. The case of the four-time attempt of obliteration of the thyroid gland node with ethanol in the unspecified cystous form of the papillary carcinoma. *Virchows Arch*. 2018;473 (S.1):S292. doi:10.1007/s00428-018-2422-1.
17. Тимофеева Л. А., Шубин Л. Б. Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной железы. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019;1:48-56.
18. Cibas E S, Ali S Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19:1159-1165. doi:10.1089/thy.2009.0274
19. Фисенко Е. П., Гуревич А.И. Методика проведения УЗИ щитовидной и паращитовидных же-

лез у взрослых и детей. Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. Вып. 42. М.; 2019.

20. Pacella C M, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, Pacella S, Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology*. 2000;217(3):673-7. doi:10.1148/radiology.217.3.r00dc09673

21. Могутов М. С. Ультразвук-ассистированные операции при патологии щитовидной железы: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.19; Москва; 2009.

22. Барсуков А. Н., Басем Я., Родин А. В., Самодурова М. Ю. Чрескожная склерозирующая терапия этанолом доброкачественных узловых образований щитовидной железы у пациентов старше 60 лет. Современные аспекты хирургической эндокринологии (Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов). 2015:56-61.

23. Привалов В. А., Селиверстов О. В., Ревель-Муроз Ж. А., Лаппа А. В., Демидов А. К., Файзрахманов А. Б. Чрескожная лазериндуцированная термотерапия узлового зоба. *Хирургия*. 2001;(4):10-3.

24. Feng Wu, Zhi-Biao Wang, Hui Zhu, Wen-Zhi Chen, Jian-Zhong Zou, Jin Bai, Ke-Quan Li, Cheng-Bing Jin, Fang-Lin Xie, Hai-Bing Su Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;236:1034-40. doi:10.1148/radiol.2362041105

25. Peek M C L, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecancermedicalscience* 2018;12:794.

26. Zhou Y. F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol*. 2011;2(1):8-27. doi:10.5306/wjco.v2.i1.8.

27. Карпов О. Э., Ветшев П. С., Животов В. А. Ультразвуковая абляция опухолей - состояние и перспективы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2008;3(2):77-82.

#### REFERENCES

1. Arabachyan M. I., Solovyov V. I., Borsukov A. V. Evolution of treatment methods for cystic mastopathy. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2018; 17(4):151-156.

2. Barczyński M. Introduction to Focused Issue on Novel Technologies in Endocrine Surgery. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(Suppl 2):S65-68. doi:10.21037/gs.2020.01.10.

3. Vertyankin S. V., Duboshina T. B., Askerov M. R., Grekov V. V., Turlikova I. A. Study of quality of life in patients after operations of benign thyroid pathology before and after surgery. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3-2):60-67.

4. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Justification of minimally invasive surgical interventions on the thyroid gland. *Vestnik Khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2017;176(5):21-28.

5. Pamputis S. N., Dyakiv A. D., Alexandrov Yu. K., Belyakov I. E. Rehabilitation of patients after thyroid surgery. *Bulletin of the Russian military medical Academy*. 2019;65(1),S1:91-93.

6. Papini E, Pacella CM, Solbiati L A, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, Cantisani V, Cesareo R, Chiti A, Cozzaglio L, Crescenzi A, De Cobelli F, Deandrea M, Fugazzola L, Gambelunghe G, Garberoglio R, Giugliano G, Luzi L, Negro R, Persani L, Raggiunti B, Sardanelli F, Seregni E, Sollini M, Spiezia S, Stacul F, Van Doorne D, Sconfienza L M, Mauri G. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid group. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):376-382. doi:10.1080/02656736.2019.1575482.

7. Mogutov M. S., Savenko E. I. long-Term results of interstitial photocoagulation in sub-centimeter nodes of the thyroid gland. *Radiation diagnostics and therapy*. 2011; 4(2):73-76.

8. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11): 1253-61. doi:10.1089/thy.2010.0189. Epub 2010 Oct 7.

9. Kotewall N, Lang B H H. High-intensity focused ultrasound ablation as a treatment for benign thyroid diseases: the present and future. *Ultrasonography*. 2019;38:135-42. doi:10.14366/usg.18040

10. Pałyga I, Pałyga R, Młynarczyk J, Kopczyński J, Góźdz S, Kowalska A. The current state and future perspectives of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules. *Gland Surg* 2020;9(Suppl 2):S95-S104. doi:10.21037/gs.2019.10.16.

11. Soo Yeon Hahn, Jung Hee Shin, Dong Gyu Na, Eun Joo Ha, Hye Shin Ahn, Hyun Kyung Lim, Jeong Hyun Lee, Jeong Seon Park, Ji-hoon Kim, Jin Yong Sung, Joon Hyung Lee, Jung Hwan Baek, Jung Hyun Yoon, Jung Suk Sim, Kwang Hwi Lee, Seon Mi Baek, So Lyung Jung, Yeo Koon Kim, Yoon Jung Choi, Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR), Korean Society of Radiology. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):609-620. doi:10.3348/kjr.2018.0696.

12. Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Vshivtsev D. O., Zherebtsov E. S. Modern diagnostic and minimally invasive technologies in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian military medical Academy*. 2019;65(1),S1:101-105.

13. Butyrskii A., Mykhalichenko V., Shupta Yu., Dubovenko V., Astapenko V., Khozhirakhimov M., Serduykova A. Morphological diagnostics in patients

with preoperative results of fine needle aspiration biopsy. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2017; 20(3-2):52-59.

14. Russian clinical guidelines. *Endocrinology* / ed. I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. - M.: GEOTAR-Media, 2016.

15. Fisenko E. P., Sencha A. N., Katrich A. N., Sych Yu. P., Tsvetkova N. V., Borsukov A. V., Kostromina E. V. On the need to implement the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019; 15(2): 55-63. doi:10.14341/ket10115.

16. Kazanceva I. A. Bondarenko E. V. The case of the four-time attempt of obliteration of the thyroid gland node with ethanol in the unspecified cystous form of the papillary carcinoma. *Virchows Arch*, 2018; 473(S1):S292. doi:10.1007/s00428-018-2422-1.

17. Timofeeva L. A., Shubin L. B. Expert assessment of the stratification systems of diagnostics of nodal pathology of the thyroid gland. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;1: 48-56. *ry. Thyroid*. 2009;19:1159-1165. doi:10.1089/thy.2009.0274

19. Fisenko E P, Gurevich A. I. Method of ultrasound thyroid and parathyroid imaging in adults and children. *Best practice of radiological and instrumental diagnostics*. Is. 42. M.; 2019.

20. Pacella C M, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, Pacella S, Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology*. 2000;217(3):673-7. doi:10.1148/radiology.217.3.r00dc09673 .

21. Mogutov M. S. Ultrasound-assisted operations in thyroid pathology: dissertation ... doctors of medical Sciences: 14.00.19; Moscow; 2009.

22. Barsukov A. N., Basem Ya., Rodin A. V., Samodurova M. Yu. Percutaneous sclerosing therapy with ethanol of benign nodular formations of the thyroid gland in patients older than 60 years. *Modern aspects of surgical endocrinology (Materials of the XXV Russian Symposium with the participation of endocrinologists)*. 2015:56-61.

23. Privalov V. A., Seliverstov O. V., Revel-Muroz Zh. A., Lappa A. V., Demidov A. K., Fayzrakhmanov A. B. Percutaneous laser-induced thermotherapy of nodular goiter. *Surgery* 2001;(4):10-3.

24. Feng Wu, Zhi-Biao Wang, Hui Zhu, Wen-Zhi Chen, Jian-Zhong Zou, Jin Bai, Ke-Quan Li, Cheng-Bing Jin, Fang-Lin Xie, Hai-Bing Su Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;236:1034-40. doi:10.1148/radiol.2362041105

25. Peek M C L, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecancermedicallscience* 2018;12:794.

26. Zhou Y. F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol*. 2011;2 (1):8-27. DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.8.

27. Karpov O. E., Vetshev P. S., Zhivotov V. A. Ultrasound ablation of tumors-state and prospects. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2008;3(2):77-82.

## РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ, ТЕЧЕНИИ, РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

**Терещенко И. В.**

*МЦ «Профессорская клиника», 614000, ул. Дружбы, 15А, Пермь, Россия*

**Для корреспонденции:** Терещенко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, врач-эндокринолог МЦ «Профессорская клиника», e-mail [i\\_v\\_t@bk.ru](mailto:i_v_t@bk.ru).

**For correspondence:** Tereshchenko I. V., MD, Professor, endocrinologist of the MC «Professorial clinic», e-mail [i\\_v\\_t@bk.ru](mailto:i_v_t@bk.ru).

### Information about authors:

**Tereshchenko I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-0390-3649>

### РЕЗЮМЕ

До настоящего времени не решён вопрос о причинах, вызывающих токсический зоб. Цель: проанализировать роль инфекции в возникновении, течении, результатах лечения токсического зоба. Наблюдали в динамике 64 больных токсическим зобом. В 36% случаев тиреотоксикоз проявился после острых инфекций. Очаги хронической бактериальной инфекции обнаружены у 59 (92,2%) больных. Серологические показатели персистенции вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса (HSV, EBV, CMV) оказались высокими у всех больных с подозрением на персистенцию этих вирусов (n=20). В 1/3 наблюдений установлена сочетанная инфекция. Очаги инфекции санированы у 34 больных (1-я группа); у 30 пациентов санацию произвести не удалось. Проведённые наблюдения показали, что острая и хроническая бактериальная и вирусная инфекция может провоцировать начало токсического зоба, ухудшает его течение, снижает эффективность терапии, влияя на главное звено патогенеза заболевания – активность аутоиммунного процесса в ЩЖ. Обострения инфекций стимулируют выработку антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ), приводя к рецидивам тиреотоксикоза. Заключение: хотя инфекция не является главным этиологическим фактором токсического зоба, несомненна её роль в проявлении, течении токсического зоба, эффективности терапии, отдалённом прогнозе. Начиная лечение токсического зоба, в том числе планируя хирургическое лечение или радиойодтерапию, следует выявлять и санировать очаги инфекции в организме, проверять возможную персистенцию часто встречающихся вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса. Это улучшит прогноз, снизит высокие риски рецидивов тиреотоксикоза.

**Ключевые слова:** токсический зоб; этиология; тиреотоксикоз инфекционной этиологии; стимулирующие антитиреоидные антитела; лечение.

## ROLE OF INFECTION IN THE ORIGIN, COURSE, RESULTS OF TREATMENT OF TOXIC GOITER

**Tereshchenko I. V.**

*М/С «Professorial clinic», 614000, Perm, Russia*

### SUMMARY

To date, the question of the causes of toxic goiter has not been resolved. Purpose: to analyze the role of infection in the occurrence, course, treatment outcome of toxic goiter. Observed in the dynamics of 64 patients with toxic goiter. In 36% of cases, thyrotoxicosis manifested itself after acute infections. Foci of chronic bacterial infection were detected in 59 (92.2%) patients. Serological indices of persistence of herpes simplex virus, Epstein-Barr, cytomegalovirus (HSV, EBV, CMV) were high in all patients with suspected viral persistence (n = 20). In 1/3 of the observations a combined infection was established. The infection was cured in 34 patients. The infection was not cured in 30 patients. The observations showed that acute and chronic bacterial and viral infections can provoke the onset of toxic goiter, worsen its course, reduce the effectiveness of therapy, affecting the main link in the pathogenesis of the disease - the activity of the autoimmune process in the thyroid gland. Infection exacerbations stimulate the production of AT-rTTG, leading to relapses thyrotoxicosis. Conclusion: although infection is not the main etiological factor of toxic goiter, its role in the manifestation, course of toxic goiter, the effectiveness of therapy, and the distant prognosis is undeniable. Starting treatment for toxic goiter, in including planning surgical treatment or radioiodine therapy, it is necessary to identify and sanitize foci of infection, to check the possible persistence of common viruses of herpes simplex, Epstein-Barr, cytomegalovirus. This will improve the prognosis, reduce the high risks of thyrotoxicosis relapses.

**Key words:** toxic goiter; etiology; thyrotoxicosis of infectious etiology; stimulating antithyroid antibodies; treatment.

До настоящего времени не решён вопрос о причинах, вызывающих токсический зоб. Общеизвестно, что главным фактором его возникновения является генетическая предрасположенность, от которой зависит течение аутоиммунного процес-

са в щитовидной железе (ЩЖ) [1-4]. Воздействие генетических факторов по сравнению с неблагоприятными факторами внешней среды достигает 80%. Недостаточно изучена роль бактериальной и вирусной инфекции в возникновении токсическо-

го зоба, хотя и ранее отмечали, что аутоиммунная патология, в том числе тиреотоксикоз, могут развиться после острых или обострения хронических инфекций [5-8]. За последние годы нередко такую роль стала играть оппортунистическая флора, например, *Escherichia Coli*, микоплазма, вирусные инфекции [6]. Особенно важно оценить влияние хронических очагов ЛОР-инфекции (а также – стоматологической) в связи с особенностями и общностью кровотока и лимфотока ЛОР-органов, полости рта и ЩЖ. Не могут удовлетворять результаты современного лечения токсического зоба. Даже при правильно проведенном лечении, включая хирургическое и применение радиоактивного йода, рецидивы токсического зоба возникают в >50% случаев [9; 10]. По мнению W. M. Wiersinga, достижение эутиреоза с помощью тиреостатической терапии из-за высокого риска рецидивов заболевания не означает излечение, а оперативное лечение и радиойодтерапия должны привести к другому заболеванию ЩЖ – гипотиреозу, что тоже нельзя считать выздоровлением [9]. Вызывает ли бактериальная или вирусная инфекция рецидивы тиреотоксикоза, не ясно. До настоящего времени нет обязательного правила – начиная лечение тиреотоксикоза, в том числе планируя оперативное лечение, выявлять и санировать очаги инфекции, проверять возможную персистенцию часто встречающихся вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса (HSV, EBV, CMV), которые, как известно, нередко инициируют аутоиммунные процессы в организме.

Цель данной работы – проанализировать влияние очагов хронической инфекции и/или персистенции вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса на течение токсического зоба, эффективность тиреостатической терапии, прогноз.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдали 64 больных с токсическим зобом в возрасте от 23 до 54 лет, 5 мужчин, 59 женщин. Углублённое общеклиническое обследование всем больным проводилось в динамике; срок наблюдения до 4-х лет. Изучали медицинские документы, анализировали проводимое ранее обследование и лечение. С помощью анкетирования выясняли возможные причины заболевания, генетическую предрасположенность, неблагоприятные факторы внешней среды, дефицит йода в рационе и внешней среде, применение лекарств с анти тиреоидным действием. Иммуноферментным методом контролировали уровень в крови тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (св. Т<sub>3</sub>, св. Т<sub>4</sub>), антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), показателей деструктивного процесса в ЩЖ (АТ-ТГ, тиреоглобулина).

Оценивали состояние сердца, регистрировали ЭКГ; выборочно проводили ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ. Исключали цитолит по уровню печёночных трансаминаз: определяли содержание в крови АЛТ, АСТ, гамма-ГТП, щелочной фосфатазы. Проводили УЗИ печени и – по необходимости – других органов брюшной полости.

Всем больным назначали обследование для исключения очагов хронической инфекции: консультацию ЛОР-врача, стоматолога, а также при подозрении на гинекологическую или урологическую инфекцию – обследование и лечение у гинеколога или уролога. Посевы на микрофлору отделяемого полости носа или зева провели 24 больным. Исключали дисбиоз кишечника, ротовой полости, мочеполовой системы. Выборочно при подозрении на персистенцию вирусов EBV, CMV, HSV (n=20) проверяли серологические показатели вирусной инфекции. Исследовали содержание в крови иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G. Больных лечили тирозолом.

Статистические методы.

Для описания количественных данных определяли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M(SD). Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Статистическую значимость различий в сравниваемых группах определяли по t-критерию Стьюдента и критерию Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По ориентировочным данным в результате анкетирования, никто из кровных родственников пациентов тиреотоксикозом не болел, но на другую патологию ЩЖ у родственников (эндемический зоб, АИТ, гипотиреоз), указали 34 (53,1%) больных, в основном по женской линии родства. У 23 (36%) пациентов токсический зоб проявился после перенесённых острых вирусных инфекций, в двух случаях после пневмонии. Очаги хронической бактериальной инфекции обнаружены у 59 (92,2%) больных: хронический тонзиллит – в 49 случаях, хронический рецидивирующий гайморит и/или синусит – в 11 случаях, стоматологическая инфекция – в 23 случаях. Серологические показатели вирусной персистенции оказались высокими у 20 больных, т.е. у всех пациентов, подозрительных на персистенцию вирусов, причём в 1/2 случаев выявлена персистенция не одного вида вируса. В 1/3 наблюдений установлена сочетанная хроническая бактериальная и вирусная инфекция. Больные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 34 пациента, у которых выявленные очаги инфекции были санированы (проведена лазеро-

криодеструкция глоточных миндалин при хроническом тонзиллите, антибиотикотерапия синусита, лечение противовирусными препаратами и т.д.). Пациенты, у которых не удалось излечить инфекционную патологию (n = 30) были отнесены во 2-ю группу. Группы сравнимы по возрасту, клиническим проявлениям тиреотоксикоза (тиреотоксикоз средней тяжести), его давности - прим. 1/2 года (у 12 пациентов установлен рецидив токсического зоба, в ряде случаев – не первый, и ранее уже проводилось тиреостатическое лечение). Размеры зоба варьировали в широких пределах

у разных больных обеих групп: от 16 см<sup>3</sup> до 57 см<sup>3</sup>, что не отражалось на клинической картине тиреотоксикоза, но влияло на выбор дальнейшей тактики лечения. Основным симптомом тиреотоксикоза – стойкая тахикардия – был у всех больных. В результате обследования сердечно-сосудистой системы тиреотоксическая кардиомиопатия выявлена в 100% случаев. Патология печени и умеренный цитолитический синдром (у одной пациентки тяжёлый, вызванный предшествующим лечением статинами) установлены у 5 больных (вирусный гепатит у всех был исключён).

Таблица 1

## Результаты лабораторных показателей наблюдаемых больных

Показатель и нормы	Результаты больных 1-й группы		Результаты больных 2-й группы	
	М (SD)	Колебания	М (SD)	Колебания
ТТГ 0,4 – 2,0 мМЕ/мл	0,01 (0,002) n = 34	0,01 – 0,02	0,01 (0,002) n = 30	0,01 – 0,02
Св.Т <sub>3</sub> 1,8 – 4,2 пг/мл	7,6 (1,26) n = 34	5,1 – 10,4	8,1 (0,98) n = 30	5,9 – 9,9
Св. Т <sub>4</sub> 0,7 – 1,48 нг/дл	1,97 (0,22) n = 34	1,7 – 2,63	1,99 (0,27) n = 30	1,8 – 2,9
АТ-рТТГ 0,5 – 1,5 МЕ/л	43,5 (2,31) n = 34	40,1 – 49,8	42,9 (2,32) n = 30	40,9 – 50,1
АТ-ТГ 0 – 4,11 МЕ/мл	71,0 (15,0) n = 34	57,0 – 120,0	311,0 (126,76)* n = 30	42,0 – 560,9
Тиреоглобулин ≤60 нг/мл	88,0 (14,91) n = 34	58,4 – 120,9	183,5 (90,76) * n = 30	28,2 – 397,0
АТ-ТПО 0 – 5,6 МЕ/мл	41,55 (19,83) n = 34	19,3 – 102,4	263,1(128,65) * n = 30	15,8 – 542,0
Глюкоза 3,5 – 6,1 ммоль/л	5,6 (0,48) n = 30	3,9 – 5,9	5,5 (0,27) n = 29	4,9 – 6,0
АЛТ 0 – 31 Е/л	25 (12,1) n = 30	18,5 - 68	27 (13,3) n = 29	18 – 72
АСТ 0 – 32 Е/л	29 (14,4) n = 30	18 - 77	26 (12,57) n = 29	18 – 69
Гамма ГТП 5 – 36 Е/л	22 (11,16) n = 28	30 - 75	24 (12,06) n = 29	34 – 83
Холестерин 0 – 5,2 ммоль/л	3,7 (0,37) n = 29	3,1 – 4,6	4,0 (0,46) n = 25	3,1 – 4,9

Примечание. \*-статистическая значимость показателей 1-й и 2-й групп: p <0,001.

У больной Г-й до начала тиреостатической терапии был токсический лекарственный гепатит из-за лечения статинами. Исходные показатели АЛТ, АСТ, гамма ГТП превышали 500 Е/л, в общую выборку показатели пациентки не включены. В таблице 1 представлены результаты лабораторного обследования больных, проведённого до начала тиреостатической терапии. У всех больных установлено выраженное подавление секреции ТТГ и значительное повышение уровня тиреоидных гормонов в крови. Исходный показатель стимулирующих

АТ-рТТГ оказался высоким в 100% случаев. В процессе тиреостатической терапии содержание в крови АТ-рТТГ у больных 1-й группы плавно снижалось и достигало нормы или незначительно её превышало (0,5–2,5 МЕ/л) через 12±3 месяца (таблица 2).

У всех без исключения больных 2-й группы сохранялось превышение АТ-рТТГ даже при достижении клинического эутиреоза, причём при обострении инфекций их уровень чётко возрастал; в среднем через 12±3 месяца составил 36,2(8,85)

Таблица 2

## Динамика уровня стимулирующих АТ-рТТГ под влиянием тиреостатической терапии

Группа	АТ-рТТГ МЕ/л до лечения	АТ-рТТГ МЕ/л на фоне лечения		
		2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Больные группы 1 (n=34)	43,5(2,31)	30,2(7,2)	7,4(1,76)	1,5(0,35)
Больные группы 2 (n=30)	42,9(2,32)	36,4(8,9)	36,9(9,92) *	36,2(8,85) *

Примечание. \* - статистическая значимость показателей 1-й и 2-й групп;  $p < 0,001$ .

МЕ/л, статистическая значимость по сравнению с показателями 1-й группы равна  $p < 0,001$ .

Клинический эутиреоз у пациентов обеих групп в среднем достигнут через 6–7 недель лечения, но у больных 1-й группы, в отличие от пациентов 2-й группы, в дальнейшем не возникли рецидивы тиреотоксикоза ни в одном случае ни в результате эндокринной перестройки (беременности и роды были у 11 женщин, климакс наступил у 8), ни в результате значительных стрессов. У всех больных 2-й группы эутиреоз был транзиторным, обострение инфекций провоцировали рецидивы в разные сроки лечения (½-2 года), что вынуждало переходить с поддерживающей дозы тиреостатических препаратов 2,5–7,5 мг/день на ударные дозы 30–40 мг/день с постепенным снижением суточной дозы. Важно отметить, что двум пациенткам 2-й группы была произведена тиреоидэктомия. Однако, у них сохранялся высокий уровень АТ-рТТГ, и вскоре на фоне послеоперационного гипотиреоза и заместительной терапии L-тироксинном возникла аутоиммунная офтальмопатия и необходимость применения глюкокортикоидов в массивных дозах. У большинства больных 2-й группы длительный приём тиреостатиков в больших дозах приводил к увеличению зоба; схема «блокируй и замещай» не устраняла струмогенный эффект препаратов.

Посевы из носоглотки и полости носа (n=17) выявили оппортунистическую микрофлору (сочетание бактериальной условно-патогенной флоры с грибами, простейшими, анаэробами) и её резистентность ко многим антибиотикам. Только в двух случаях обнаружен стрептококк. В настоящее время особую роль в возникновении тиреотоксикоза придают микоплазмозу и иерсиниозу. В двух посевах у наблюдаемых больных оказались иерсинии. S. M. Ferrari и соавт. показали, что дисбиоз может вызвать рецидив токсического зоба [11]. У всех без исключения наблюдаемых больных эпизодически проявлялся дисбиоз, наиболее часто – кишечника, ротовой полости, рецидивировал грибковый кольпит, в единичных случаях кандиды найдены в общем анализе мочи. Приходилось проводить лечение бактериальными препаратами.

Известно, дисбиоз всегда указывает на наличие вторичного иммунодефицита, что подтверждено ориентировочным тестом - исследованием уровня иммуноглобулинов в крови – Ig M, Ig G, Ig A. У наблюдаемых больных в 100% случаев (n=17) выявлены отклонения от нормы их содержания в крови, т.е. наряду с аутоиммунными нарушениями, подтверждён вторичный иммунодефицит, и это означает особую необходимость лечения сопутствующих инфекций.

У больных 2-й группы существенно чаще возникал деструктивный процесс в ЩЖ по сравнению с его частотой в 1-й группе. В результате деструкции появлялись фокальные образования и кисты в тиреоидной паренхиме. В литературе имеются указания на одновременную продукцию стимулирующих АТ-рТТГ и блокирующих АТ-ТПО [9;10]. В итоге – может развиваться гипотиреоз, который в некоторой степени спасает больных токсическим зобом от постоянного гипертиреоза [9]. В 5 случаях исходом болезни Грейвса у наблюдаемых больных явился гипотиреоз. Очевидно, очаги инфекций способны усиливать выработку и блокирующих АТ-ТПО:

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые наблюдения показали, что острая и хроническая бактериальная и вирусная инфекция может провоцировать начало токсического зоба, ухудшает его течение, снижает эффективность терапии, влияя на главное звено патогенеза заболевания – активность аутоиммунного процесса в ЩЖ. В настоящее время доказано, повышенная продукция стимулирующих АТ-рТТГ означает постоянный гипертиреоз, даже при достижении клинического эутиреоза; при этом риск рецидива тиреотоксикоза неизбежен [9]. Обострение инфекции, несомненно, стимулирует выработку АТ-рТТГ, приводя к рецидиву тиреотоксикоза. Нельзя утверждать, что больные 1-й группы в результате санации инфекции окончательно избежали рецидивов токсического зоба: 4 года – недостаточный срок наблюдения. Чаще всего рецидивы токсического зоба проявляются позднее, даже в отдалён-

ном сроке после радиоiodтерапии [10]. Однако, не возникает сомнений, что инфекции способствуют рецидивам тиреотоксикоза.

Убедительным клиническим примером может служить больной Е., 54 лет, у которого болезнь Грейвса в сочетании с аутоиммунной офтальмопатией проявились впервые после острого простатита. Исходный уровень АТ-рТТГ в крови превышал 45,0 МЕ/л. В результате адекватной тиреостатической терапии, массивного курса преднизолона, санации урологической, а также стоматологической инфекции достигнут эутиреоз, уровень АТ-рТТГ нормализовался и составлял 0,9 МЕ/л. Тиреостатическая терапия прекращена через 10 месяцев лечения тирозолом. Стабилизировался аутоиммунный процесс в орбитах. Однако, из-за фиброза глазных мышц правого глаза в результате офтальмопатии больного беспокоило двоение в глазах, нарушение ориентации в пространстве, и потребовалось хирургическое лечение правого глаза. Проконсультирован в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, откуда для подтверждения стойкой ремиссии тиреотоксикоза (или излечения) направлен на стационарное обследование в Московский эндокринологический научный центр. Подтверждена ремиссия болезни Грейвса и ремиссия аутоиммунной офтальмопатии. Запланирована офтальмологическая операция через месяц. Однако, хирургическое вмешательство пришлось отложить, так как обострился простатит, и возник рецидив болезни Грейвса. Уровень АТ-рТТГ стал >20,0 МЕ/л. Возобновлено лечение тирозолом.

Представленное клиническое наблюдение убедительно подтверждает роль инфекции в возникновении токсического зоба и его рецидива.

Таким образом, хотя инфекция не является главным этиологическим фактором токсического зоба, несомненна её роль в проявлении, течении токсического зоба, эффективности терапии, отдалённом прогнозе. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению токсического зоба [2] нет указаний на необходимость санации сопутствующей инфекционной патологии, а это должно стать правилом.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная лечение токсического зоба, в том числе планируя хирургическое лечение или радиоiodтерапию, следует выявлять и санировать очаги инфекции в организме, проверять возможную персистенцию часто встречающихся вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса. Это улучшит прогноз, снизит высокие риски рецидивов тиреотоксикоза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф. Диффузный токсический зоб. Клиническая медицина. 2017;95(9):80-788. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788.
2. Трошина Е. А., Свириденко Н. Ю., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Фадеев В. В., Пятунина Н. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. Проблемы эндокринологии. 2014;60(6):67-77. doi: 10.14341/probl201460667-77.
3. Brent G. A. Environmental Exposures and autoimmune Thyroid Disease. Thyroid;2010;20(7):755-761. doi: 10.1089/thy.2010.1636.
4. Pujol-Borrell R., Gimenez-Barcons M., Martin-Sanchez A., Colobran R. Genetics of Graves' Disease: special Focus on the Role of TSHR Gene. Horm. Metab. Res. 2015;47(10):753-766. doi:10.1055/s-0035-1559646.
5. Alzabin S., Venables P. J. Etiology of autoimmune Disease: past, present and future. Expert. Rev. Clin. Immunol. 2012;8 (2):111-113. doi: 10.1586/eci.11.88.
6. Christen U. Pathogen Infection and autoimmune Disease. Clin. Exp. Immunol. 2019;195(1):10-14. doi:10.1111/cei.13239.
7. Ishaq H. M., Mohammad I. I. S., Shahzad M., Ma C., Raza M. A., Wu X., Guo H., Shi P., Xu J. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbiol Composition in Graves' disease Patients. Int. J. Biol. Sci. 2018;14(11):1558-1570. doi:10.7150/ijbs.24151.
8. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
9. Wiersiga W. M. Graves' Disease: Can it be cured? Endocrinol. Metab. (Seoul). 2019; 34(1):29-38. doi:10.3803/EnM.2019.34.1.29.
10. Salman F., Oktai H., Solomon S., Nyenwe E. Recurrent Graves' Hyperthyroidism after prolonged radioiodine-induced Hypothyroidism. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2017;8(7):111-115. doi:10.1177/2042018817730278.
11. Ferrari S. M., Fallahi P., Antonelli A., Benvenga S. Environmental issues in Thyroid Diseases. Front Endocrinol. (Lausanne). 2017;8:50. doi:10.3389/fendo.2017.00050.

#### REFERENCES

1. Pashentseva A. V., Verbovoy A. Ф. Diffuse toxic goiter. Clinical medicine. 2017;95(9):780-788. (In Russ.) doi:10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788.
2. Troshina E. A., Sviridenko N. Yu., Vanushko V. E., Rumiyansev P. O., Fadeev V. V., Pyatunina N. A.

Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemy endocrinologii*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460667-77.

3. Brent G. A. Environmental Exposures and autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*;2010;20(7):755-761. doi: 10.1089/thy.2010.1636.

4. Pujol-Borrell R., Gimenez-Barcons M., Martin-Sanchez A., Colobran R. Genetics of Graves' Disease: special Focus on the Role of TSHR Gene. *Horm. Metab. Res.* 2015;47(10):753-766. doi: 10.1055/s-0035-1559646.

5. Alzabin S., Venables P. J. Etiology of autoimmune Disease: past, present and future. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8 (2): 111-113. doi: 10.1586/eci.11.88.

6. Christen U. Pathogen Infection and autoimmune Disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019;195(1):10-14. doi: 10.1111/cei.13239.

7. Ishaq H. M., Mohammad I. I. S., Shahzad M., Ma C., Raza M. A., Wu X., Guo H., Shi P., Xu J. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbiol Composition in Graves' Disease Patients. *Int. J. Biol. Sci.* 2018;14(11):1558-1570. doi: 10.7150/ijbs.24151.

8. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016; 388(10047): 906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

9. Wiersiga W. M. Graves' Disease: Can it be cured? *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2019;34(1):29-38. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.29.

10. Salman F, Oktai H., Solomon S., Nyenwe E. Recurrent Graves' Hyperthyroidism after prolonged radioiodine-induced Hypothyroidism. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2017;8(7):111-115. doi: 10.1177/2042018817730278.

11. Ferrari S. M., Fallahi P., Antonelli A., Benvenga S. Environmental issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2017;8:50. doi: 10.3389/fendo.2017.00050.

## ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТФОРМИНОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

**Терещенко И. В.**

*МЦ «Профессорская клиника», 614000, ул. Дружбы, 15А, Пермь, Россия*

**Для корреспонденции:** Терещенко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, врач-эндокринолог МЦ «Профессорская клиника», e-mail [i\\_v\\_t@bk.ru](mailto:i_v_t@bk.ru)

**For correspondence:** Tereshchenko I.V., MD, Professor, endocrinologist, MC «Professorial clinic», e-mail [i\\_v\\_t@bk.ru](mailto:i_v_t@bk.ru).

### Information about author:

**Tereshchenko I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-0390-3649>

### РЕЗЮМЕ

Ранее было установлено, что при лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2) метформином гиперлактатемия не развивается совсем или из-за сопутствующей патологии возникает крайне редко. Контроль уровня лактата в крови клиницисты обычно не проводят. Цель статьи – проанализировать частоту гиперлактатемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, её возможные причины и роль в этом метформина, клинические проявления, пути устранения и профилактики. Наблюдали в динамике 38 больных СД2, получающих метформин в дозах 1500 – 3000 мг/сутки. У всех больных проверили уровень лактата в крови. Гиперлактатемия обнаружена в 6 случаях (12,8% больных), из них у двух пациентов (5,3%) выявлен лактоацидоз: уровень лактата в крови составил 4,0 мкмоль/л и 4,6 мкмоль/л. Корреляционной зависимости уровня молочной кислоты от дозы метформина не установлено. У всех обследованных больных была полиморбидность и вынужденная полипрагмазия. У 42,1% пациентов наблюдался гипотиреоз, у пациентов с лактоацидозом была декомпенсация гипотиреоза, т.е. хроническое кислородное голодание тканей. Выводы. Проведённые наблюдения подтвердили, лечение сахарного диабета 2-го типа метформином редко осложняется лактоацидозом и даже умеренной гиперлактатемией. Осложнения диабета, сопутствующая патология и вынужденная полипрагмазия, включая метформин, нарушают метаболизм молочной кислоты, её элиминацию, утилизацию в процессах глюконеогенеза; в ≈12,8% случаев уровень лактата в крови повышается. Риск лактоацидоза, т.е. угроза летального исхода, возникает у ≈5,3% больных. Наряду с широко представленными в публикациях этиологическими факторами лактоацидоза у больных сахарным диабетом 2-го типа, в ≈42,1% случаев накоплению лактата способствует гипотиреоз, декомпенсация которого создаёт хроническое кислородное голодание тканей. Необходимо у всех больных сахарным диабетом 2-го типа, даже если лечение метформином им не проводится, периодически проверять уровень молочной кислоты и контролировать функцию щитовидной железы.

**Ключевые слова:** сахарного диабета 2-го типа; лечение; метформин; гиперлактатемия; лактоацидоз; лактоацидоз, ассоциированный с метформином.

## HYPERLACTATEMIA IN TREATMENT OF DIABETES TYPE 2 BY METFORMIN

**Tereshchenko I. V.**

*M/C «Professorial clinic», Perm, Russia*

### SUMMARY

It was previously found that when it is treated type 2 diabetes mellitus (DM2) by metformin, hyperlactemia does not develop or occurs extremely rarely, and due to concomitant pathology. Clinicians usually do not monitor blood lactate levels. Goal: to analyze the frequency of hyperlactatemia in patients with DM2, its possible causes and role in this of metformin, clinical manifestations, ways of elimination and prevention. We observed in the dynamics of 38 patients with DM2 receiving metformin in doses of 1500–3000 mg / day. All patients were tested the level of lactate in the blood. Hyperlactatemia was detected in 6 cases (12.8% of patients), of which two patients (5.3%) showed lactic acidosis: the blood lactate level of them was 4.0 μmol/L and 4.6 μmol/L. A correlation between the level of lactic acid and the dose of metformin has not been established. All observed patients had polymorbidity and compelled polypharmacy. Hypothyroidism was observed in 42.1% of patients; in patients with lactic acidosis hypothyroidism was decompensated, i.e. it was chronic oxygen starvation of tissues. Conclusion: Observations confirmed that treatment of DM2 with metformin is rarely complicated by lactic acidosis and even moderate hyperlactatemia. Complications of diabetes, concomitant pathology and compelled polypharmacy, including metformin, disrupt the metabolism of lactic acid, its elimination, utilization in gluconeogenesis processes; in ≈12.8% of cases, the level of lactate in the blood rises. The risk of lactic acidosis, i.e. death threat occurs in ≈5.3% of patients. Along with the etiological factors of lactic acidosis widely presented in publications in patients with type 2 diabetes mellitus, in ≈42.1% of cases, lactate accumulation is promoted by hypothyroidism, the decompensation of which creates chronic oxygen starvation of tissues. To check periodically the level of lactic acid and monitor the function of the thyroid gland it is necessary in all patients with DM2, even if they are not treated with metformin

**Key words:** type 2 diabetes mellitus treatment; metformin; hyperlactatemia; lactic acidosis; metformin associated lactic acidosis.

В настоящее время основным сахароснижающим препаратом для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) признан метформин. Ещё в 2004 году в результате проведённого многоцентрового исследования был сделан вывод, что метформин редко, если вообще когда-либо, вызывает лактоацидоз, хотя его передозировка или снижение элиминации из-за патологии почек может спровоцировать гиперлактатемию. Уровень лактата в крови у больных диабетом, получающих метформин, может повышаться при сопутствующей патологии (хронической сердечной недостаточности, сепсиса, тяжёлой анемии и т.д.) в результате гипоксии, и это без участия метформина [1]. Безопасность метформина в отношении лактоацидоза была подтверждена и позднее [2]. Поэтому при использовании метформина прекратили следить за уровнем лактата. При СД2, как правило, наблюдается полиморбидность и вынужденная полипрагмазия. Помимо метформина, другие препараты способны вызывать гиперлактатемию [3; 4]. У каждого конкретного пациента может существовать несколько причин накопления лактата в организме [5]. В последнее время некоторыми авторами было высказано мнение о целесообразности контроля уровня лактата в крови в процессе лечения больных СД2 метформином [6].

Лактоацидоз – смертельное осложнение. Его лечение и теперь является спорным. Общеизвестно, что в первую очередь необходимо устранить первопричину лактоацидоза [7]. При лактоацидозе у больных СД2, получавших лечение метформином, необходимо как можно быстрее применить гемодиализ, который позволит быстрее устранить избыток лактата и будет способствовать выведению метформина; в последующем выжившим больным метформин необходимо отменить и в дальнейшем – не применять, даже если у пациента имелись и другие причины лактоацидоза [8-11]. Клинической симптоматике гиперлактатемии в публикациях мало уделено внимания, но можно полагать, что возникает субклинический ацидоз, ухудшающий обменные процессы в организме больного СД2 [10].

Цель данной работы – проанализировать частоту гиперлактатемии у больных СД2, её возможные причины и роль в этом метформина, её клинические проявления, пути устранения и профилактики.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдали 38 больных с СД2 в возрасте от 45 до 64 лет, мужчин 16, женщин 22. Давность СД2 была 4 – 12 лет. Изучали медицинские документы, анализировали наличие сопутствующей патологии и получаемую ранее и в настоящее время лекарственную терапию. У всех больных контролирова-

ли в динамике уровень лактата в крови. Оценивали состояние почек: определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень в крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, цистатина С, исследовали мочевой осадок.

Иммуноферментным методом контролировали уровень в крови С-пептида, инсулина, рассчитывали показатели инсулинорезистентности НОМА IR и Caro. Оценивали состояние сердца, регистрировали ЭКГ и выборочно – ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ. Исключали цитолитиз по уровню печёночных трансаминаз: определяли содержание в крови АЛТ, АСТ, гамма-ГТП, щелочной фосфатазы. Проводили УЗИ органов брюшной полости. Степень компенсации СД определяли по уровню гликированного гемоглобина (ГлиHbA1c).

Статистические методы.

Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M(SD). Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Определяли зависимости между изучаемыми количественными признаками с помощью коэффициента корреляции r. Статистическую значимость различий в сравниваемых группах определяли по t-критерию Стьюдента и критерию Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

ГлиHbA1c у всех больных на протяжении заболевания никогда не достигал целевого уровня, колебался в пределах от 8,0 до 12,9% (целевой уровень ГлиHbA1c  $\leq 7,5\%$ ). Во время контроля лактата в крови уровень ГлиHbA1c составил  $8,99 \pm 0,87\%$ , т.е. у пациентов была субкомпенсация СД2. Хотя все больные были обучены и информированы о рациональном питании при их обменных нарушениях, рекомендации они не выполняли. У 32 пациентов было ожирение I степени, у 4 – II степени и в двух случаях - морбидное (индекс массы тела  $44,2 \text{ кг/м}^2$  и  $44,8 \text{ кг/м}^2$ ); ожирение предшествовало развитию СД2 у всех больных. Лечение диабета начиналось с монотерапии метформином, при недостаточном эффекте дозу метформина увеличивали или переводили на комбинированную сахароснижающую терапию. В последнее время 19 больных получали метформин не только на ночь, но и утром, в комбинации с ингибиторами фермента дипептидилпептидазы 4-го типа – 10 больных, в комбинации с диабетом MB - 9 больных. Доза метформина у всех пациентов была 1500-3000 мг/сутки. Осложнения СД2 и/или сопутствующие заболевания выявлены в 100% случаев (таблица 1). Аортокоронарное шунтирование перенесли 5 больных, у 2 – в анамнезе ишемический инсульт.

Несмотря на хроническую патологию почек, диагностика хронической почечной недостаточности (ХПН) не проводилась, а при обследовании выявлена у 5 больных: содержание креатинина в крови повышено >126 до 142 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации снижена <80 до 42 мл/мин. (норма 80–120 мл/мин), содержание циста-

тина С в крови больше нормы (>1,0 до 1,76 мг/л при норме до 1,0 мг/л). Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) установлена у всех без исключения больных, причём у них периодически рецидивировал умеренный цитолитический синдром. Холецистэктомию перенесли 6 больных.

Таблица 1

## Сопутствующая патология и осложнения СД2 у наблюдаемых больных

Патология	Частота		Давность	
	n	%	До СД2	На фоне СД2
Артериальная гипертензия	38	100	12	26
Гиперхолестеринемия, дислипидемия, атерогенез	38	100	9	29
Ишемическая болезнь сердца	10	26,4	2	8
Нарушения ритма сердца	10	26,4	2	8
Дисциркуляторная энцефалопатия	19	50	0	19
Нарушение пуринового обмена	11	28,95	0	11
Нефропатия: пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, подагра	32	84,3	15	17
НАЖБТ, желчнокаменная болезнь	38	100	22	16

Из таблицы 1 видно, что СД2 усугублял полиморбидность. Таким образом, у 100% больных была полиморбидность и постоянная вынужденная полипрагмазия. Наблюдаемые пациенты ежедневно получали по 5 – 12 лекарственных препаратов, периодически - >12. Коморбидность нарастала по мере давности СД2.

Из медицинских документов выяснено, что, несмотря на продолжительное лечение большими дозами метформина и несмотря на сопутствующую патологию, проверка уровня лактата в крови не была проведена ни в одном случае. При контроле лактатемии оказалось, что при норме уровня лактата до 2,2 мкмоль/л, у 32 пациентов он составил 0,4–2,2 мкмоль/л 1,36(0,32) мкмоль/л), в 6 случаях превышал норму, причём у двух пациентов оказался 4,0 мкмоль/л и 4,6 мкмоль/л. Следует отметить, что при умеренной гиперлактатемии <3 мкмоль/л (n=4) не отмечено клинических проявлений ацидоза: самочувствие было обычным, не проявлялась одышка, мышечные боли, кардиалгия, астения. Особенностью случаев умеренной гиперлактатемии является наличие гипотиреоза в течение многих лет (у 3 пациенток гипотиреоз предшествовал СД2). Заместительную терапию левотироксином эти пациенты получают постоянно, однако адекватность дозы регулярно не проверяется. Контроль уровня ТТГ показал наличие декомпенсации гипотиреоза у 3 пациенток (ТТГ 9,9 мМЕ/мл, 12,7 мМЕ/мл, 20,1 мМЕ/мл), в одном случае оказался медикаментозный тиреотоксикоз (ТТГ 0,01 мМЕ/мл).

Соответствующая симптоматика тиреоидной дисфункции у всех больных была выражена. Лечение метформином этим больным не прекращено, доза не изменена, но скорректирована доза левотироксина и постепенно восстановлена функция щитовидной железы. Повторная проверка лактатемии показала её стойкую нормализацию.

У двух больных с высоким содержанием лактата в крови была явная угроза лактоацидоза. Оба пациента (возраст 49 лет и 54 года) жаловались на возникшую в последнее время постоянную немотивированную тревогу, резкую слабость, отвращение к пище, тошноту, одышку. В обоих случаях было ожирение I степени, артериальная гипертензия II стадии, стойкая дислипидемия. У больного 54 лет был гипотиреоз, левотироксин принимал беспорядочно, функцию щитовидной железы последние 3 года не проверял. В 2018 году по поводу карциномы простаты перенёс радикальную простатэктомию и химиотерапию. У другого пациента никогда не оценивали тиреоидную функцию. Лечение метформином у обоих пациентов прекращено, что улучшило состояние этих больных и сняло угрозу лактоацидоза. Больным назначена инсулинотерапия. Проверен ТТГ: соответственно 11,4 мМЕ/мл и 43,7 мМЕ/мл. Подобрана адекватная доза левотироксина обоим больным. Через 3 месяца заместительной терапии левотироксином ТТГ у пациентов нормализовался. Уровень лактата снизился до нормы. Лечение продолжается. Среди обследованных больных с нормальным уровнем лактата в крови у

10 пациентов тоже был гипотиреоз, им проводилось систематическое лечение левотироксином под контролем уровня ТТГ в крови, и удавалось поддерживать стойкую компенсацию гипотиреоза на протяжении всего срока лечения. Уровень лактата у них оказался 1,02(0,34) мкмоль/л. Таким образом, частота гипотиреоза у наблюдаемых больных составила 42,1%, что совпадает с данными других авторов [12;13].

Не выявлено корреляционной зависимости лактатемии от возраста пациентов ( $r +0,306$ ), давности СД2 ( $r +0,199$ ), дозы метформина:  $r +0,124$ . Важно ещё раз обратить внимание, что при высокой и даже максимальной суточной дозе метформина у подавляющего большинства больных (87,2%) лактат не накапливался в организме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые наблюдения показали, что ни в одном случае метформин не явился единственной причиной гиперлактатемии у обследованных больных: генез накопления лактата у них был многофакторным. В таблице 2 представлены возможные механизмы гиперлактатемии при СД2 (по данным литературы). Известно два типа гиперлактатемии: тип А и тип Б. Тип А обусловлен гипоксией любого генеза, тип Б – нарушением метаболизма молочной кислоты [3]. Хотя такое деление до некоторой степени условно, из-за одновременного воздействия многих факторов, нарушающих утилизацию и метаболизм лактата, у больных СД2 возникает сочетание гиперлактатемии типа А и типа Б.

Таблица 2

### Факторы, повышающие уровень молочной кислоты в крови больных СД2

Фактор, приводящий к гиперлактатемии и лактоацидозу	Механизм возникновения гиперлактатемии
Гипоксия любого генеза: инфекции, особенно сепсис, ХСН, анемия, кровотечения	Окисление глюкозы прекращается на синтезе лактата. Аэробный распад глюкозы не возможен
Ожирение	Возникает избыток свободных жирных кислот в организме, которые ингибируют пируватдегидрогеназу и прерывают окисление глюкозы на образовании лактата
Диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность	Нарушается окисление глюкозы из-за возникающего в почках дефицита ферментов для использования лактата в процессе глюконеогенеза; затрудняется элиминация лактата
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижается окисление глюкозы из-за возникающего дефицита в печени ферментов для использования лактата в процессе глюконеогенеза
Диабетические макроангиопатии	Проявляется гипоксия, дисфункция эндотелия сосудов, снижается утилизация лактата, нарушается её метаболизм
Полипрагмазия	Полипатогенетическое действие разных лекарственных препаратов на метаболизм лактата
Метформин	Нарушение метаболизма лактата в печени

Только печень и почки содержат необходимые ферменты для использования лактата в процессе глюконеогенеза. Во многих случаях у больных СД2 имелся дисбиоз кишечника и как следствие – гиповитаминоз и дефицит тиамин, который играет важную роль в метаболизме лактата. Дефицит тиамина тоже способствует возникновению гиперлактатемии. Серьёзным патогенетическим фактором накопления в организме молочной кислоты является алкоголь. Гипоксия любого генеза считается ведущим фактором гиперлактатемии.

Известно, дефицит тиреоидных гормонов в организме приводит к кислородному голоданию всех клеток и тканей. До настоящего времени не

изучена роль гипотиреоза в возникновении лактоацидоза и гиперлактатемии. Среди этиологических факторов повышения уровня молочной кислоты гипотиреоз не указан, хотя коморбидность СД2 и гипотиреоза повсеместно очень высокая и, по данным литературы, СД2 способствует развитию гипотиреоза, наоборот, гипотиреоз провоцирует нарушение углеводного обмена [12,13]. На основании полученных данных не возникает сомнений, что гипоксия, обусловленная гипотиреозом, является частым этиологическим фактором гиперлактатемии у больных СД2, и важно своевременно это распознавать и компенсировать. Целесообразность отмены метформина таким больным сомнительна.

## ВЫВОДЫ

1. Проведённые наблюдения подтвердили, лечение сахарного диабета 2 -го типа метформином редко осложняется лактоацидозом и даже умеренной гиперлактатемией.
2. Осложнения диабета, сопутствующая патология и вынужденная полипрагмазия, включая метформин, нарушают метаболизм молочной кислоты, её элиминацию, утилизацию в процессах глюконеогенеза; в  $\approx 12,8\%$  случаев уровень лактата в крови повышается. Риск лактоацидоза, т.е. угроза летального исхода, возникает у  $\approx 5,3\%$  больных.
3. Наряду с широко представленными в публикациях этиологическими факторами лактоацидоза у больных сахарным диабетом 2-го типа, в  $\approx 42,1\%$  случаев накоплению лактата способствует гипотиреоз, декомпенсация которого создаёт хроническое кислородное голодание тканей.
4. Необходимо у всех больных сахарным диабетом 2-го типа, даже если лечение метформином им не проводится, периодически проверять уровень молочной кислоты в крови. Также у всех больных сахарным диабетом 2-го типа необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Misbin R. I. The Phantom of Lactic Acidosis due to Metformin in Patients with Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1791-1793. doi:10.2337//diacare.27.7.1791.
2. Lee E. Y., Hwang S., Lee Y. H., Lee S. H., Lee Y. M., Kang H. P., Han E., Lee W., Lee B. W., Kang E. S., Cha B. S., Lee H. C. Association between Metformin Use and Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentration in Type 2. *Diabetes. Yonsei Med. J.* 2017;8(2):312-318. doi:10.3349/yymj.2017.58.2.312.
3. Andersen L. W., Mackenhauer J., Roberts J. C., Berg K. M., Cocchi M. N., Donnino M. W. Etiology

and Therapeutic Approach to Elevated Lactate. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(10):1127-1140. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.012.

4. Blohm E., Lai J., Neavyn M. Drug-induced Hyperlactatemia. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2017; 55(8):869-878. doi:10.1080/15563650.2017.1317348.

5. Weisberg L. S. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *CJASN*. 2015;10(8):1476-1483. doi:10.2215/CJN.10871014.

6. Lalau J. D., Kaibaf F., Protti A., Christensen M. M., De Broe M. E., Wiemsperger N. Metformin-associated Lactic Acidosis (MALA): Moving towards a new Paradigm. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(11):1502-1512. doi:10.1111/dom.12974.

7. Huang W., Castelino R. L., Peterson G. M. Adverse event Notifications implicating Metformin with lactic Acidosis in Australia. *J. Diabetes Complications*. 2015;29(8):1261-1265. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.06.001.

8. Moioli A., Maresca B., Manzione A., Napoletano A. M., Coclite D., Pirozzi N., Punzo G., Mene P. Metformin associated lactic Acidosis (MALA): clinical Profiling and Management. *J. Nephrol.* 2016;29(6):783-789. doi:10.1007/s40620-016-0267-8.

9. Angioi A., Cabiddu G., Conti M., Pili G., Atzeni A., Matta V., Cao R., Floris M., Songini M., Mulas M. F., Rosner M., Pani A. Metformin associated lactic Acidosis: a Case Series of 28 Patients treated with sustained low-efficiency Dialysis (SLED) and long-term follow-up. *BMC Nephrol.* 2018;19:77. doi:10.1186/s12882-018-0875-8.

10. Montini F., Rondeau E., Peltier J., Mesnard L., Jouzel C., Ridel C. Metformin associated lactic Acidosis. *Press Med.* 2012;41(10):907-916. doi:10.1016/j.lpm.2012.01.030.

11. De Backer D., Vincent J.-L. Understanding Hyperlactatemia in Human Sepsis: Are We Making Progress? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;288(8):1070-1071. doi: 10.1164/rccm.202905-1024LE.

12. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013;6:390534. doi:10.1155/2013/390534.

13. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid Diseases. *Diabetol. Int.* 2018;9(2):108-112. doi: 10.1007/s13340-018-0352-4

## КАРЦИНОМА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНТРАТИРЕОИДНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Казачков Е. Л.<sup>1</sup>, Сергийко С. В.<sup>1</sup>, Ильина Т. Е.<sup>2</sup>, Фоминых И. В.<sup>1,2</sup>, Воропаев Д. Д.<sup>1</sup>, Кошкина А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, кафедра общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия

<sup>2</sup>Патологоанатомическое отделение МАУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени Челябинская городская клиническая больница №1», 454092, ул. Воровского, 16, Челябинск, Россия

**Для корреспонденции:** Казачков Евгений Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: doctorkel@yandex.ru

**For correspondence:** Kazachkov Evgeniy Leonidovitch, MD, professor, Head of the Department of Pathology South-Ural State Medical University, e-mail: doctorkel@yandex.ru

### Information about authors:

Kazachkov E. L., <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Sergiyko S. V., <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

Il'ina T. E., <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>

Fominykh I. V., <https://orcid.org/0000-0001-6572-8260>

Voropaev D. D., <https://orcid.org/0000-0002-8873-6922>

Koshkina A. I., <https://orcid.org/0000-0002-5368-1458>

### РЕЗЮМЕ

Карцинома паращитовидной железы является редким злокачественным новообразованием человека, которое проявляется клиническим синдромом гиперпаратиреоза. Опухоль отличается структурными признаками инвазивного роста и характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом, зачастую сопровождаемая метастазированием и формированием рецидивов. В статье приведены справочные сведения о частоте встречаемости карциномы паращитовидной железы, о половозрастной характеристике пациентов с данным заболеванием, о вариантах локализации опухоли в самой железе (типичная топика новообразования), в других областях шеи, щитовидной железе, тимусе и пр. Обсуждаются особенности клинических проявлений карциномы паращитовидной железы, среди которых наиболее типичными являются проявления гиперпаратиреоза и гиперкальциемии, а также приводятся цифры пяти- и десятилетней выживаемости.

В статье приводится авторское наблюдение карциномы паращитовидной железы у мужчины 64 лет с интратиреоидным расположением опухоли. После обследования пациенту выполнена цервикотомия с ревизией зон типичного расположения паращитовидной железы на шее, гемитиреоидэктомия слева с инкорпорированной в ткань щитовидной железы опухолью паращитовидной железы, что позднее было доказано с помощью иммуногистохимических методов исследования. В статье подробно дана макроскопическая, микроскопическая, иммуногистохимическая характеристика операционного материала. Особенностью случая является редкая атипичная интратиреоидная локализация карциномы паращитовидной железы.

**Ключевые слова:** карцинома паращитовидной железы; щитовидная железа.

### PARATHYROID CARCINOMA WITH INTRATHYROID LOCATION: CASE FROM PRACTICE

Kazachkov E. L.<sup>1</sup>, Sergiyko S. V.<sup>1</sup>, Il'ina T. E.<sup>2</sup>, Fominykh I. V.<sup>1,2</sup>, Voropaev D. D.<sup>1</sup>, Koshkina A. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Chelyabinsk city clinical hospital No. 1, Chelyabinsk, Russia

### SUMMARY

Carcinoma of the parathyroid gland is a rare malignant tumor of the person, which manifests itself clinical syndrome of hyperparathyroidism. The tumor is characterized by structural signs of invasive growth and is characterized by an unfavorable clinical prognosis, often accompanied by metastasis and the formation of relapses. The article provides background information about the incidence of parathyroid carcinoma, the gender and age characteristics of patients with this disease, options for localization of the tumor in the gland itself (typical topic of the neoplasm), in other areas of the neck, thyroid, thymus, and so on. We discuss the features of clinical manifestations of parathyroid carcinoma, among which the most typical are manifestations of hyperparathyroidism and hypercalcemia, and also provide figures for five - and ten-year survival.

The article presents the author's observation of parathyroid carcinoma with an intrathyroid location in a 64-year-old man. After the examination, the patient underwent a cervicotomy with revision of the areas of the typical location of the parathyroid gland in the neck, hemithyroidectomy on the left with a parathyroid tumor incorporated in the thyroid tissue, which was later proved using immunohistochemical research methods. The article details the macroscopic, microscopic, and immunohistochemical characteristics of the operating material. A special feature of the case is a rare atypical intrathyroid localization of parathyroid carcinoma.

**Key words:** parathyroid carcinoma; thyroid gland.

Карцинома паращитовидной железы – крайне редкая патология [1; 2]. На ее долю приходится менее 1% случаев первичного гиперпаратиреоза и 0,005% от всех злокачественных новообразований стран Северной Америки и Западной Европы, причем в США ежегодная заболеваемость регистрируется менее чем 1 случай на 1 миллион человек населения [3; 4; 5].

Средний возраст пациентов с данной патологией 56 лет (15-89лет); соотношение мужчин к женщинам 1:1 (в то время, как для аденомы паращитовидной железы это соотношение составляет 3-4:1) [1; 6].

Карцинома паращитовидной железы может быть выявлена как в самой железе (типичная локализация), так и в других областях шеи, ретроэзофагального пространства, средостения, в тимусе, щитовидной железе [7; 8]. Клинические симптомы чаще всего являются проявлением гиперпаратиреоза и гиперкальциемии (вплоть до гиперкальциемического криза): прогрессирующая усталость, слабость, потеря веса, анорексия, тошнота, рвота, полиурия, полидипсия; кроме того, пациенты иногда отмечают чувство тяжести в области шеи и осиплость голоса (паралич гортанного нерва) [3; 9]. Гораздо реже новообразование не проявляет гормональной активности и протекает бессимптомно [2; 10]. Больные нередко указывают на наличие в анамнезе хронических заболеваний почек (чаще нефролитиаз), различных поражений костной системы или совокупность почечно-костной патологии [11; 12]. Рак паращитовидной железы способен метастазировать и сопровождаться рецидивированием, при этом пяти- и десятилетняя выживаемость составляет по разным данным 78-85% и 49-70% соответственно [2; 13].

С учётом редкости карциномы паращитовидной железы и её интратиреоидной локализации приводим описание собственного наблюдения.

Пациент Г., 64 лет, обратился к врачу в октябре 2019 г. с жалобами на общую слабость. Считает себя больным в течение месяца. В анамнезе жизни: в 1981 г. - субарахноидальное кровоизлияние, в 1990 г. – закрытая черепно-мозговая травма с субарахноидальным кровоизлиянием, с 2004 года наблюдается онкологом с диагнозом «Лимфома кожи после хирургического лечения», с 1999 года состоит на учете у кардиолога с диагнозом ИБС, ПИК (с имплантацией электрокардиостимулятора в 2009 и 2017 гг.), в 2001 г. перенес транзиторную ишемическую атаку, в 2008 г. повторное субарахноидальное кровоизлияние; с 2018 г. наблюдается с диагнозом «Рак предстательной железы» (после простатэктомии в 2018 г. и курса стереотаксической гипотракционной лучевой терапии). Помимо перечисленных заболеваний, в 2000 г. операция аппендэктомии по поводу острого аппендицита.

Результаты лабораторных исследований, отражающих функцию щитовидной железы:  $T_3$  (трийодтиронин свободный) 3,32 пг/мл (при референсных значениях 1,4-4,2 пг/мл),  $T_4$  (тироксин свободный) 6,69 пмоль/л (при референсных значениях 7,86-14,41 пмоль/л), тиреотропный гормон (3-я генерация) – 0,831 мкМЕ/мл (эутиреоз), паратиреоидный гормон 1170 пг/мл (при референсных значениях 16-87 пг/л), ионизированный кальций сыворотки крови ( $Ca^{2+}$ ) 1,7 ммоль (при референсных значениях 1,1-1,3 ммоль/л, кальцитонин 2,20 пг/мл (при референсных значениях для мужчин 0-18,2 пг/мл).

Результат ультразвукового исследования щитовидной железы: «...Узлы правой доли до 4 мм (THIRADS 2); узел левой доли до 32 мм (THIRADS V), подозрительный на интратиреоидную аденому паращитовидной железы; аденома паращитовидной железы (локализация не детализирована)» (Прим: THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы, отражающая степень онкологического риска. При получении результата THIRADS 3-4 показано проведение тонкоигольной аспирационной биопсии узла (ТАБ)).

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узла левой доли щитовидной железы с результатом Bethesda IV [14].

При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии щитовидной железы выявлена картина «холодного» узла левой доли щитовидной железы.

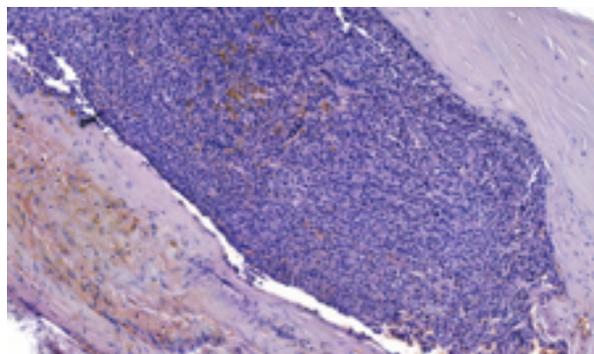
После рекомендации оперативного лечения и консультации хирурга пациент был направлен на плановую госпитализацию в МАУЗ ОТКЗ ГКБ№1 г. Челябинска с диагнозом «E21.0 Многоузловой нетоксический зоб 1 ст по ВОЗ, b1? Первичный гиперпаратиреоз. Аденома околощитовидной железы».

Произведена операция «Щитовидная железа. Ревизия зон типичного расположения паращитовидной железы на шее. Гемитиреоидэктомия слева. Удаление аденомы околощитовидной железы». Во время операции установлено, что по задней поверхности левой доли щитовидной железы, у её верхнего полюса имеется плотный, малоподвижный узел до 2,5 см, плотно спаянный с окружающими тканями и пищеводом. Произведена гемитиреоидэктомия слева с узлом с техническими трудностями из-за плотного прилегания узла к пищеводу. Мобилизована правая доля щитовидной железы, произведена ревизия зон типичного расположения паращитовидных желез на шее слева и справа и в верхнем средостении; дополнительно обнаружена и удалена увеличенная до 0.5 см левая нижняя околощитовидная железа.

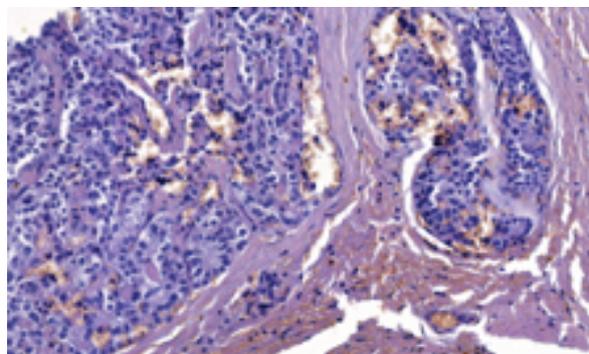
После операции два макропрепарата («левая доля щитовидной железы» и «левая нижняя паращитовидная железа») отправлены на исследование

в патологоанатомическое отделение. Макроскопическое описание препарата №1: Левая доля щитовидной железы размерами 4,5x2,5x2 см, мягко-эластической консистенции, коричневого цвета. На разрезе в толще ткани железы определяется узел

с четкой границей, диаметром 2,5 см, в собственной тонкой серой капсуле, серо-желтого цвета, при разрезе крошится. В парафиновые блоки с соответствующей маркировкой были заключены фрагменты узла и ткани щитовидной железы вне узла.



а



б

**Рис.1. Карцинома паращитовидной железы с интратиреоидным расположением. Микрофото. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а – 200, б – 400. а – ткань опухоли заключена в фиброзную капсулу, представлена альвеолярными и солидно-трабекулярными структурами из клеток с эозинофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным округлым ядром без явных признаков атипичии и резкого полиморфизма; б – за пределами капсулы опухоли видны мелкие островки из описанных выше клеток.**

Иногда ядра выглядят светлыми, приобретают полигональные контуры, в них отмечается конденсация хроматина вблизи ядерной мембраны. Фигуры митоза достоверно не регистрируются. В одном из микропрепаратов отмечены два фокуса в капсуле узла, крайне подозрительных в отношении ангиоинвазии (два тонкостенных сосуда, больше напоминающих венулы, в просвете которых крупные опухолевые комплексы из клеток, аналогичных описанным ранее, связанные с эндотелием или, местами – покрыты им). На основе гистологической картины было сформулировано заключение: «Учитывая наличие двух фокусов сомнительной ангиоинвазии, морфологическая картина более соответствует новообразованию паращитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: инкапсулированный узел диаметром 2,5 см, с интратиреоидным расположением». Для исключения светлоклеточного варианта медуллярной или ангиоинвазивной фолликулярной карциномы щитовидной железы, а также метастаза светлоклеточной почечноклеточной карциномы было рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ).

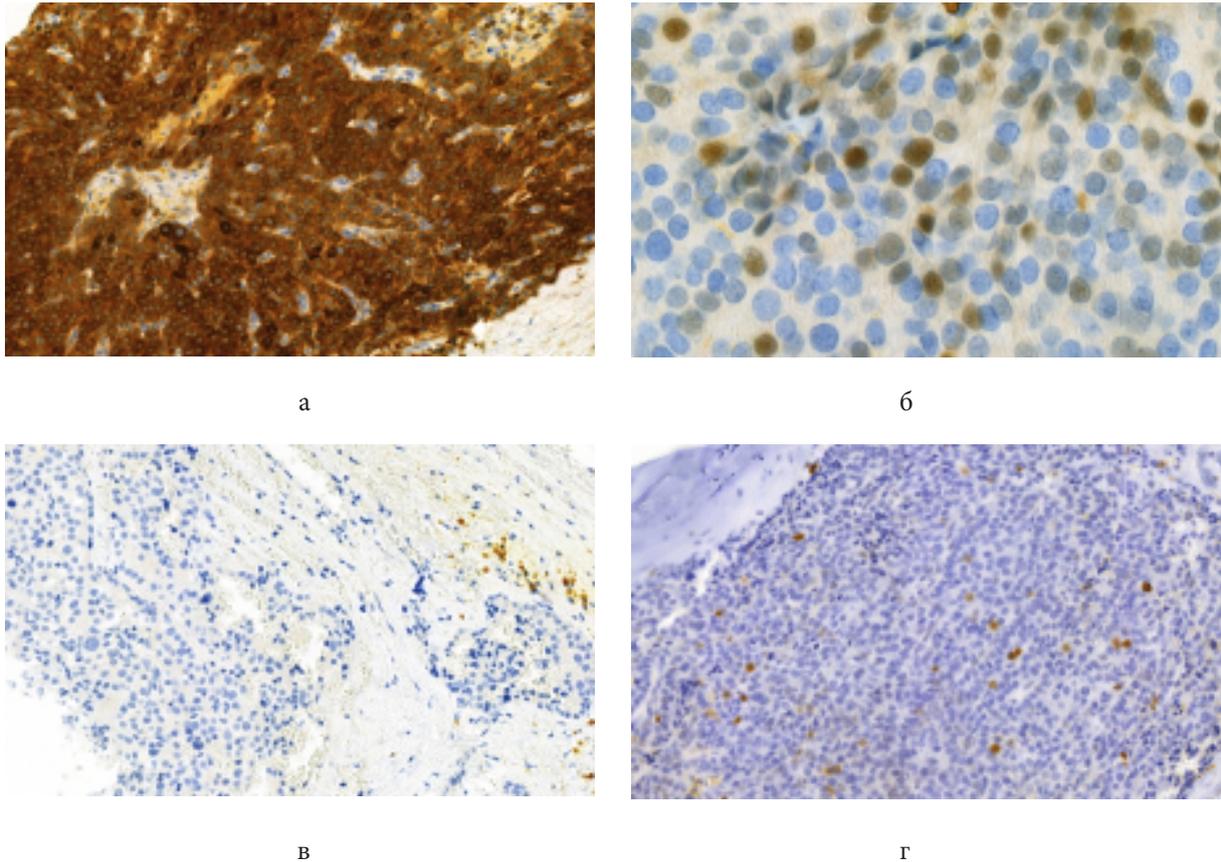
Макроскопическое описание макропрепарата №2: Фрагмент ткани диаметром 0,5 см, серо-коричневого цвета, мягко-эластической консистенции. Фрагмент заключен в парафиновый блок целиком. Микроскопически присланный фрагмент имел гистологическое строение щитовидной железы, с расположенной в прилежащей к капсуле жировой

ткани тканью паращитовидной железы (диаметром 0,045 см).

При иммуногистохимическом исследовании (рис.2) опухолевидного образования щитовидной железы была выявлена мембранная и цитоплазматическая экспрессия клетками опухоли Bcl2 (bcl-2/100/D5), очагово - Cyclin D1 (Clone SP4-R). Экспрессия клетками опухоли TTF-1 (SPT24) не обнаружена. В 3% клеток опухоли определялась ядерная экспрессия Ki-67 (Clone MIB-1). Таким образом, гистологическая картина и иммунофенотип новообразования соответствовали карциноме паращитовидной железы.

В послеоперационном периоде однократно было зарегистрировано незначительное снижение ионизированного кальция сыворотки крови (до 1,0 – при референсных значениях 1,10-1,30). При УЗИ щитовидной железы после оперативного вмешательства была отмечена нормоволемия органа. Мелкие узлы правой доли щитовидной железы без подозрений на злокачественную опухоль (TR2 – 1 балла). Узел левой доли щитовидной железы с высоким риском злокачественности (TR5 – 8 баллов). Рекомендации TИIRADS: более 0,5 см наблюдение, более 1,5 см - ТАБ.

В декабре 2019 г. проведено совмещенное ПЭТ/КТ-исследование в режиме «все тело». При исследовании, ПЭТ/КТ – картина умеренно повышенного накопления РФП в проекции ложа удаленных левой доли и перешейка щитовидной. ПЭТ – признаки диффузно - неравномерно повышенной



**Рис. 2.** Иммуногистохимическая характеристика паращитовидной железы с интратиреоидным расположением. Микрофото. Окраска: иммуногистохимический метод, полимеразная тест-система. Ув.: а, б – 400; в, г – 100. а – диффузная мембранная и цитоплазматическая экспрессия клетками опухоли Vcl2; б – очаговая интенсивная экспрессия клетками опухоли Cyclin D1; в – отсутствие экспрессии опухолевыми элементами TTF-1; г – слабая (до 3%) ядерная экспрессия клетками опухоли Ki-67.

метаболической активности в проекции предстательной железы. Единичные увеличенные метаболически неактивные лимфоузлы забрюшинного пространства (лимфаденопатия). Метаболически неактивное объемное образование правого надпочечника (больше данных за доброкачественный характер изменений). Нефролитоаз справа. Простые паренхиматозные кисты левой почки (категория I по Bosniak).

Таким образом, в описанном наблюдении имела место типичная клиническая картина гормонально активной опухоли паращитовидной железы с неспецифическими жалобами, проявлениями лабораторно подтвержденного гиперпаратиреоза и гиперкальциемии, наличием нефролитоаза. Особенностью случая является редкая атипичная интратиреоидная локализация опухолевого узла.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lee J. E. Predicting the presence of parathyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2005; 12(7):513–514. doi:1245/ASO.2005.03.904.
2. Lloyd R V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
3. Первичный гиперпаратиреоз: Клинические рекомендации МЗ РФ; 2016: 90.
4. Marcocci C., Cetani F, Rubin M. R., Silverberg S. J., Pinchera A., Bilezikian J. P. Parathyroid Carcinoma. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23(12):1869–1880. doi: 10.1359/jbmr.081018.
5. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Пигарова Е. А., Воронкова И. А., Кузнецов С. Н., Васильев Е. В., Петров В. М., Кузнецов Н. С., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(2):4-11. doi: 10.14341/probl20166224-11.

6. Cohn K., Silverman M., Corrado J., Sedgewick C. Parathyroid carcinoma. The Lahey Clinic experience. *Surgery*. 1985; 98: 1095-1110. PMID: 4071385.
7. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease (9h ed.). Elsevier. 2015.
8. Cetani F., Pardi E., Marcocci C. Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinologica*. 2018; 43(2):144-55. doi:10.23736/S0391-1977.17.02737-7.
9. De Lellis R. A. Parathyroid carcinoma. An overview. *Advances in Anatomic Pathology*. 2005;12(2):53-61. doi:10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4.
10. Duan K., Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31:80-97. doi: 10.5146/tjpath.2015.01316.
11. Hosny M. K., Siddiqui M. T., Willis B. C., Zaharieva-Tsvetkova D., Mohamed A., Patel S., Sharma J., Weber C., Cohen C. Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(10):731-735. doi: 10.1097/PAI.0000000000000378.
12. Hu Y., Liao Q., Cao S., Gao X., Zhao Y. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a metaanalysis. *Endocrine*. 2016; 54(3):612-619. doi:10.1007/s12020-016-0997-3.
13. Landry C. S., Wang T. S., Asare E. A., Grogan R. H., Hunt J. L., Ridge J. A., Rohren E., Shah J. P., Subramaniam R.M., Brierley J.D., Seethala R.R., Perrier N.D. Parathyroid. 8th ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017 Springer; ch75:903-910. doi:10.1007/978-3-319-40618-3\_75.
14. Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2017; (6):217-222. doi: 10.1089.thy.2017.0500.
4. Marcocci C., Cetani F, Rubin M. R., Silverberg S. J., Pinchera A., Bilezikian J. P. Parathyroid Carcinoma. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23(12): 1869–1880. doi:10.1359/jbmr.081018.
5. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Pigarova E. A., Voronkova I .A., Kuznetsov S. N., Vasil'ev E. V., Petrov V. M., Kuznetsov N. S., Rozhinskaya L. Ya., Tyul'pakov A. N. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(2):4-11. doi:10.14341/probl20166224-11.
6. Cohn K., Silverman M., Corrado J., Sedgewick C. Parathyroid carcinoma. The Lahey Clinic experience. *Surgery*. 1985; 98: 1095-1110. PMID: 4071385
7. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease (9h ed.). Elsevier. 2015.
8. Cetani F., Pardi E., Marcocci C. Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinologica*. 2018;43(2):144-55. doi:10.23736/S0391-1977.17.02737-7.
9. De Lellis R. A. Parathyroid carcinoma. An overview. *Advances in Anatomic Pathology*. 2005;12(2):53-61. doi:10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4.
10. Duan K., Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31:80-97. doi:10.5146/tjpath.2015.01316.
11. Hosny M. K., Siddiqui M. T., Willis B. C., Zaharieva-Tsvetkova D., Mohamed A., Patel S., Sharma J., Weber C., Cohen C. Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(10):731-735. doi:10.1097/PAI.0000000000000378.
12. Hu Y., Liao Q., Cao S., Gao X., Zhao Y. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a metaanalysis. *Endocrine*. 2016; 54(3):612-619. doi:10.1007/s12020-016-0997-3.
13. Landry C. S., Wang T. S., Asare E. A., Grogan R. H., Hunt J. L., Ridge J. A., Rohren E., Shah J. P., Subramaniam R. M., Brierley J. D., Seethala R. R., Perrier N. D. Parathyroid. 8th ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017 Springer; ch75:903-910. doi:10.1007/978-3-319-40618-3\_75.
14. Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2017; (6):217-222. doi: 10.1089.thy.2017.0500.

## REFERENCE

1. Lee J. E. Predicting the presence of parathyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2005; 12(7):513–514. doi: 10.1245/ASO.2005.03.904.
2. Lloyd R V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
3. Primary hyperparathyroidism: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016: 90.
4. Marcocci C., Cetani F, Rubin M. R., Silverberg S. J., Pinchera A., Bilezikian J. P. Parathyroid Carcinoma. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23(12): 1869–1880. doi:10.1359/jbmr.081018.
5. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Pigarova E. A., Voronkova I .A., Kuznetsov S. N., Vasil'ev E. V., Petrov V. M., Kuznetsov N. S., Rozhinskaya L. Ya., Tyul'pakov A. N. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(2):4-11. doi:10.14341/probl20166224-11.
6. Cohn K., Silverman M., Corrado J., Sedgewick C. Parathyroid carcinoma. The Lahey Clinic experience. *Surgery*. 1985; 98: 1095-1110. PMID: 4071385
7. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease (9h ed.). Elsevier. 2015.
8. Cetani F., Pardi E., Marcocci C. Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinologica*. 2018;43(2):144-55. doi:10.23736/S0391-1977.17.02737-7.
9. De Lellis R. A. Parathyroid carcinoma. An overview. *Advances in Anatomic Pathology*. 2005;12(2):53-61. doi:10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4.
10. Duan K., Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31:80-97. doi:10.5146/tjpath.2015.01316.
11. Hosny M. K., Siddiqui M. T., Willis B. C., Zaharieva-Tsvetkova D., Mohamed A., Patel S., Sharma J., Weber C., Cohen C. Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(10):731-735. doi:10.1097/PAI.0000000000000378.
12. Hu Y., Liao Q., Cao S., Gao X., Zhao Y. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a metaanalysis. *Endocrine*. 2016; 54(3):612-619. doi:10.1007/s12020-016-0997-3.
13. Landry C. S., Wang T. S., Asare E. A., Grogan R. H., Hunt J. L., Ridge J. A., Rohren E., Shah J. P., Subramaniam R. M., Brierley J. D., Seethala R. R., Perrier N. D. Parathyroid. 8th ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017 Springer; ch75:903-910. doi:10.1007/978-3-319-40618-3\_75.
14. Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2017;(6):217-222. doi: 10.1089.thy.2017.0500.

## ЛИМФОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР

Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Самарин С. А., Бутырский А. Г., Древетняк А. А., Татарчук П. А., Кисляков В. В.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

**For correspondence:** Mykhaylichenko Vyacheslav Yurievich, MD, Professor of the department of General Surgery, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

### Information about authors:

Mykhaylichenko V. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Karakursakov N. E., <http://orcid.org/0000-0002-6691-9349>

Bezrukov O. F., <https://orcid.org/0000-0002-9249-7450>

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

Butyrskii A. G., <https://orcid.org/0000-0002-8944-9983>

Drevetnyak A. A., <https://orcid.org/0000-0002-6782-9071>

Tatarchuk P. A., <https://orcid.org/0000-0002-9037-4246>

Kislyakov V. V., <https://orcid.org/0000-0002-6604-5549>

### РЕЗЮМЕ

Несмотря на развитие хирургической тиреодологии, существуют определенные редкие заболевания щитовидной железы, требующие к себе особого внимания. Одной из таких не часто встречающихся является первичная лимфома щитовидной железы. Авторами проведен анализ литературных данных и собственный опыт, подтверждено, что, как правило, данное заболевание появляется на фоне аутоиммунного тиреоидита, протекает прогрессивно быстро с вовлечением окружающих тканей и органов. Лечение, начатое на ранних стадиях заболевания, может быть успешным, в более запущенных случаях возникает необходимость декомпрессивных операций с максимальным удалением ткани и последующим специфическим лечением.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; лимфома; клиника; лечение.

## THYROID LYMPHOMA: SIGNS, DIAGNOSIS AND TREATMENT. CLINICAL CASE AND REVIEW

Mykhaylichenko V. Yu., Karakurskov N. E., Bezrukov O. F., Samarin S. A., Butyrskii A. G., Drevetnyak A. A., Tatarchuk P. A., Kislyakov V. V.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Despite the development of surgical thyroidology, there are certain rare thyroid diseases those require special attention. One of such rarities is primary thyroid lymphoma. The authors analyzed the literature data and their own experience, it was confirmed that, as a rule, this disease appears against the background of autoimmune thyroiditis, proceeds progressively quickly with the involvement of surrounding tissues and organs. The treatment started in the early stages of the disease is crowned with success, in more neglected cases one needs to make decompression operations with maximal removal of tissues and following specific treatment.

**Key words:** thyroid gland; lymphoma; signs; treatment.

Лимфома щитовидной железы (ЩЖ) довольно редкое заболевание, встречающееся в 1-5% всех опухолей этого органа [1; 2; 3] и в 2,5% всех органических лимфом [4; 5]. Первичная лимфома ЩЖ возникает, как правило, у женщин в среднем и старшем возрасте на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Риск возникновения первичной лимфомы ЩЖ у пациентов с АИТ возрастает в 40-80 раз и возникает через 20-30 лет от начала заболевания [4; 6]. При патогистологическом исследовании было продемонстрировано тотальное замещение ткани ЩЖ опухолевыми клетками, и остатки ткани были

обнаружены только с помощью иммуногистохимии, что демонстрирует связь развития лимфомы с АИТ [7]. И.А. Горшков и соавторы считают, что патогенез возникновения лимфом окончательно не выяснен [8]. Авторы допускают возможность, что длительная антигенная стимуляция тиреоцитов при АИТ способна вызвать трансформацию лимфоцитов и привести тем самым к развитию лимфомы ЩЖ. Трансформируются в основном В-клетки. Таким образом, авторы допускают трансформацию АИТ в злокачественную опухоль, хотя еще несколько лет назад эта мысль не поддержи-

валась эндокринологическим сообществом и вызвала дискуссии [9].

Клиническая картина заключается в резком начале быстрого роста ткани ЩЖ, появляется одышка, дисфагия и охриплость голоса. Как правило, заболевание появляется на фоне гипотиреоза [10; 11].

В постановке диагноза пункционная биопсия играют незначительную роль, т.к. ценность метода составляет менее 10% [10; 12; 13]. Как правило, для правильной постановки диагноза необходима открытая биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием и проточной цитометрией [14].

Классификация лимфом ЩЖ по системе Ann Arbor:

1. I – первичная лимфома, определяется только в ЩЖ.
2. II – образование распространено на ЩЖ, окружающие мягкие ткани, трахею, возвратный гортанный нерв и региональные лимфоузлы.
3. III – лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы или другие органы (печень, селезенка) вовлечены в процесс.
4. IV – диссеминация болезни.

Каждая стадия делится на 2 стадии: а) без признаков интоксикации; б) с признаками интоксикации (потеря веса, потоотделение, температура).

Патоморфологические варианты ЛЩЖ:

- диффузная В-клеточная форма (DLBCL-лимфома);
- MALT-лимфома;
- фолликулярная лимфома.

Диффузная В-клеточная форма встречается в 60–85% случаев, MALT-лимфома – в 15–40% случаев, а фолликулярная лимфома – только лишь в 3–5% случаев [15–17].

Лечение лимфом ЩЖ должно быть комбинированным, выбор лечения зависит от распространения опухоли и гистологического строения, так, например, крупноклеточные лимфомы не должны лечиться только лучевой терапией [13; 18]. Лечение и прогноз этого заболевания можно разделить на две отдельные группы: чистые ассоциированные с слизистой оболочкой лимфоидные ткани (MALT) лимфомы и диффузные крупные В-клеточные лимфомы (DLBCL) или смешанные подтипы. Ранняя стадия (стадия I E) MALT-лимфомы обычно имеют медленное течение и могут лечиться одномоментной хирургией, лучевой терапией или комбинацией двух методов.

DLBCL-лимфома более агрессивны и выживаемость наиболее высока при мультимодальной терапии, включающей моноклональные антитела, химиотерапию и лучевую терапию. Прогноз может быть различным из-за гетерогенной природы лимфомы ЩЖ, значение хирургического вмеша-

тельства при лечении данной патологии ограничено [19]. До сих пор нет четкого мнения по стандарту лечения данной патологии, связанное с малой выборкой и применения различных методов лечения (Таблица 1).

Лечение лимфомы ЩЖ широко разделено в зависимости от подтипа лимфомы. Как и при других лимфомах, она чувствительна как к химиотерапии, так и к лучевой терапии. В лечении неходжкинских лимфом применяются различные схемы химиотерапии (СНОР, СОР, СВР и др.) их сочетания и чередования [20]. Золотой стандарт ведения DLBCL является мультимодальная терапия из-за типично агрессивного клинического течения, при лечении используют комбинацию моноклональных антител (ритуксимаб), химиотерапию (комбинация циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизолона - СНОР) и лучевую терапию. Наоборот, MALT-лимфомы могут поддаваться одномоментному лечению из-за медленно прогрессирующего характера заболевания. Лечение может состоять только из хирургического вмешательства, которое обычно проводится при случайном обнаружении MALT-лимфомы, только радиотерапии или комбинации того и другого [19].

В ряде исследований было продемонстрировано, что применение расширенного хирургического лечения и лучевой терапии не нашло преимущество в выживании пациентов, по сравнению с открытой биопсией, лучевой терапией и составило 88% и 85% [21; 22] при лимфомах I E и II E. Имеются данные о 100% пятилетней выживаемости после только хирургического лечения первичных лимфом ЩЖ [4]. Экстирпация ЩЖ при НХЛ не является альтернативой иммунохимиотерапии. У больных с сохраненной ЩЖ железой, получающих R-СНОР-терапию, непосредственные и отдаленные результаты лечения аналогичны таковым в группе оперированных больных [23]. Однако в случае критической обструкции дыхательных путей, при неэффективности кортикостероидной терапии, хирургическое лечение является единственным методом паллиативного лечения данного осложнения, при отсутствии в клинике возможности эндоскопического стентирования трахеи [24–26]. Некоторые авторы считают, что MALT-лимфомы можно лечить только лучевой терапией, а DLBCL – только химиотерапией [3]. Интересен факт, что если выполнить гемитиреоидэктомию и потом начать химиотерапию, то, как правило, за 3–4 недели все заканчивается летальным исходом, из-за неконтролируемого агрессивного роста опухолевой массы [27; 28; 29], что подтверждает необходимость максимально объемной операции, если делать декомпрессию.

Клинический случай.

Таблица 1

## Исследования, сравнивающие методы лечения лимфомы ШЖ

Исследование	Год	nh	ОЛ	РТ	ХТ	ОЛ + РТ	ОЛ+ ХТ	ОЛ +РТ + ХТ	ХТ+ РТ	Выводы
Ryke et al. (71)	1992	62		*		*				Полная ремиссия у 88% при ОЛ плюс РТ, по сравнению с 85% у тех, у кого была биопсия плюс РТ; разницы в выживаемости нет.
Matsuzuka et al. (70)	1993	119							*	8 летняя общая выживаемость у 100% пациентов получавших ХТ нового стандарта плюс РТ, против 75% у получавших РТ и старый протокол ХТ.
Laing et al. (78)	1994			*						Частота рецидивов 30% у получавших только РТ.
Doria et al. (79)	1994			*	*				*	РТ – 37,1% рецидивов. ХТ – 43 % рецидивов. РТ+ХТ – 7,7% рецидивов.
Sasal et al. (6)	1996			*					*	Сравнение не проводилось, так как у 19 была РТ+ХТ, и только у 3 была исключительно РТ. 5 летняя общая выживаемость 85%.
Derringer et al. (15).	2000		*			*	*			Нет разницы в результатах между группами лечения. Все 16 слизисто-ассоциированных с лимфоидной тканью лимфом лечились оперативно и избавляли от заболевания.
Scacel et al. (28)	2000			*	*				*	Нет разницы в результатах лечения между ХТ, РТ, или их комбинированным использованием. Частота выживаемости в статье не приведена.
Ha et al. (16)	2001		*	*	*	*			*	10 летнее гарантированное выживание при ОЛ, 76% при РТ, 50% при ХТ, и 91% при комбинированной терапии (p=15).
Thieblemont et al. (9)	2002		*		*					Все 5 слизисто-ассоциированных с лимфоидной тканью лимфом лечились оперативно и избавляли от болезни на 5 лет гарантированно. 5 летняя общая выживаемость составила 77% по всем наблюдениям.
Reyes et al. (84)	2005				*				*	В общей группе из 647 пациентов с агрессивной локализованной лимфомы, 5 летняя общая выживаемость составила 82% в группе с дозоусиленной ХТ, по сравнению с 74% выживаемостью в группе где проводилась РТ и ХТ.
Graff-Baker et al. (4)	2009		*							Коэффициент опасности для выживания без рецидива заболевания в группе РТ – 0,43 в группе ОЛ – 0,59, при их комбинации – 0,53. Информация по ХТ отсутствует.
Mian et al. (80)	2011		*	*	*			*		Выживаемость без рецидива заболевания у 64% в группе ОЛ+ХТ+РТ. И 21% у тех кто получал монотерапию.
Watanabe et al. (12)	2011			*	*				*	Коэффициент опасности для выживания без рецидива заболевания в группе ХТ+РТ 6,13; ХТ – 1,0; РТ – 0,85.
Onal et al. (81)	2011			*	*				*	5 летняя общая выживаемость у 57% при ХТ, 69% при РТ, 91% при ХТ + РТ. 5 летнее отсутствие рецидива заболевания у 49% при ХТ, 63% при РТ, 91% при комбинации ХТ и РТ.

Примечание: \*ОЛ - Оперативное лечение; РТ - Радиотерапия; ХТ - Химиотерапия.

Больная Б., 1959 года рождения поступила в клинику с жалобами на одышку, потерю сознания при физической нагрузке, постоянный сухой кашель, осиплость голоса, трудность при дыхании и глотании, опухолевидное образование на шеи (рис.1, 2). Из анамнеза: более 30 лет страдает зобом Хашимото, в мае отказалась от преднизолона, после чего заметила увеличение ЩЖ в размерах, после чего постепенно присоединились вышеописанные жалобы. Обследование. УЗИ – правая доля объемом 28,28мл, левая 34,67 мл. Диффузные изменения с диффузным увеличением щитовидной железы. КТ- диффузно увеличенная щитовидная железа, окольцовывающая трахею, интимно предлежит к сосудистым пучкам. Провисание голосовых связок с обеих сторон (парез?). ТТГ 1,27 мМЕ/мл,  $T_4$  – 0,8 нг/ил,  $T_3$  – 3,79 нг/мл, кальцитонин менее 2 пг/мл, СРБ – 0,5 мг/л. Цитологическое заключение – в препарате эритроциты, коллоид, значительное число лимфоидных элементов разной степени зрелости, клетки фолликулярного эпителия с реактивными изменениями, много «голых» ядер разрушенных клеток. Картина соответствует АИТ. Осмотр ЛОР-врача – двусторонний парез голосовых связок, смещение гортани вправо. Бронхоскопия – деформация трахеи и сдавление на 75%, множество мокроты, которая санирована. Больной выполнена радикальная тиреоидэктомия, из особенностей – опухоль плотно спаяна с окружающими тканями, от сосудистых пучков отделена по футляру (рис.3) Послеоперационный период протекал гладко, отмечается обильное отделяемое серозной жидкости до 4 суток. После получения окончательного гистологического заключения и иммуногистохимии – В-клеточная лимфома щитовидной железы (рис. 4), больная прошла 6 курсов СНОР+ритуксимаб. Осмотр через 7 месяцев – голос восстановился, дыхание и глотание не нарушены, чувствует себя удовлетворительно.

#### ВЫВОДЫ

1. Быстропрогрессирующий рост ткани ЩЖ, неоднородность структуры, малоподвижность органа, появление компрессии трахеи и возвратных нервов, наличие в анамнезе длительно существующего АИТ, а также женский пол, возраст старше 50 лет и результаты цитологического исследования (АИТ), должен настораживать на диагноз лимфомы ЩЖ.

2. Для лечения лимфомы необходимо применять лучевую и химиотерапию, за исключением жизнеугрожающих осложнений в виде компрессии трахеи, причем объем удаляемой ткани должен быть максимальным.

3. Наилучшие результаты лечения достигнуты при ранней постановке диагноза первичной лимфомы ЩЖ и адекватной назначенной химио-

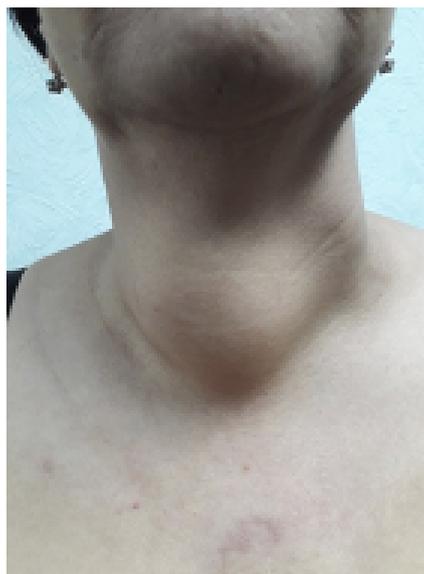


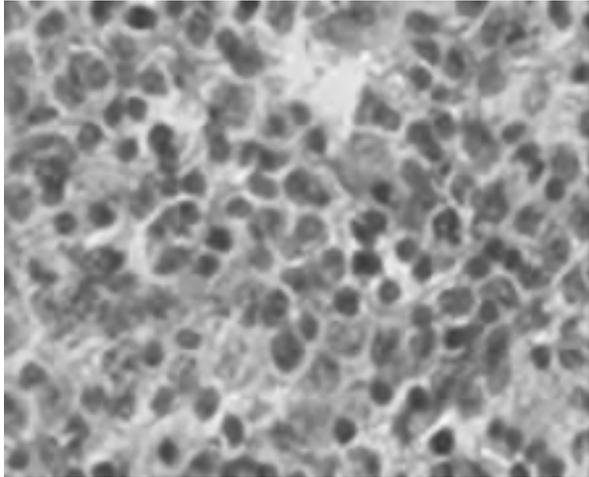
Рис.1 Внешний вид больной с первичной лимфомой ЩЖ, вид спереди.



Рис.2. Внешний вид больной с первичной лимфомой ЩЖ, вид сбоку.



Рис.3. Удаленный препарат.



**Рис. 4. В-клеточная лимфома ЩЖ, окраска гематоксилин-эозин, ув. 600**

терапии и/или лучевой терапии в зависимости от вида, гистологической структуры и клинического течения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пинский С. Б., Калинин А. П., Белобородов В. А., Дворниченко В. В. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. Иркутск. 1999.
2. Алиев А. Д., Алиева А. М., Аббасов Б. Э., Казымов А. Т. Первичная лимфома щитовидной железы. Евразийский онкологический журнал. 2017;5(1):160-167.
3. Sun X. S., Bay J. O., Marcy P. Y., Hammoud Y., Lacout A., Michels J. J., Guevara N., Thariat J. Treatment of primary thyroid lymphomas. *Bull Cancer*. 2013;100(10):1031-1042. doi: 10.1684/bdc.2013.1820
4. Derringer G, Thompson L, Frommelt R, A. Bijwaard K. E., Heffess C. S., Abbondanzo, S. L. Malignant Lymphoma of the Thyroid Gland. A Clinicopathologic Study of 108 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(5):623-639.
5. Pedersen R.K., Pedersen N.T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28:25-32.
6. Kato I., Tajima K., Suchi T., Aozasa K. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:1085-1090. doi: 10.20772/cancersci1985.76.11\_1085
7. Селиванова Л. С., Абрамов Д. С., Бирг Т. М., Тертычный А. С. Первичная экстранодальная лимфома маргинальной зоны щитовидной железы. *Архив патологии*. 2014;76(4):53-56.
8. Горшков И. А., Горшкова Л. И., Иванов В. Б., Мелай А. А. Изучение клинических наблюдений, диагностики и морфологии злокачественной лимфомы щитовидной железы. Доступно по ссылке: <http://vnmt.ru/Archive/2002/n2/p36.htm>. Ссылка активна 24.06.2020.
9. Butysky O. Autoimmune thyroiditis as a high-risk factor for thyroid cancer. *Endocrine Abstracts* (2008). V. 16. P679 (X ECE)
10. Sarinah B.L., Hisham A.N. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg*. 2010;33(1):20-24. doi: 10.1016/S1015-9584(10)60004-8.
11. Pavlidis E T, Pavlidis T. E. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management. *J Invest Surg*. 2019;32(2):137-142. doi: 10.1080/08941939.2017.1383536.
12. Stein S. A., Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3131-3138. doi: 10.1210/jc.2013-1428. Epub 2013 May 28.
13. Луцкая Т. Д., Голенков А. К., Митина Т. А., Бритвин Т. А., Захаров С. Г. Клиническая характеристика и лечение экстранодальной лимфомы щитовидной железы. *Гематол. и трансфузиол*. 2014;59(1):102
14. Sakorafas G. H., Kokkoris P., Farley D. R. Primary thyroid lymphoma (correction of lymphoma): diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Oncol*. 2010;19(4):124-129. doi: 10.1016/j.suronc.2010.06.002.
15. Graff-Baker A., Roman S., Thomas D., Udelsman R. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery*, 2013;146:1105-1115. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.020
16. Rakesh K., Tanuja S., Manju S., Hari M., Siddharth L., Kumar P., Anil D'Cruz, R.N. Clinicopathologic study and outcome analysis of thyroid lymphomas: Experience from a tertiary cancer center. *Head Neck*, 2013;35(2):165-71. doi: 10.1002/hed.22928
17. Siun W., Aoife J. L., Denis E., Enda W. McDermott R. S. Prichard. The Thyroid Lymphoma: Recent Advances in Diagnosis and Optimal Management Strategies. *Oncologist*. 2013;18(9):994-1003. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0036
18. Caparević Z., Stojanović D., Bojković G., Lalosević D., Stojanović M. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Med Pregl*. 2002;55(11-12):485-9. (In Croatian)
19. Walsh S., Lowery A.J., Evoy D., McDermott E.W., Prichard R.S. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist*. 2013;18(9):994-1003. doi:10.1634/theoncologist.2013-0036.
20. Репета О.Р., Пинский С. Б., Дворниченко В. В. Злокачественная неходжкинская лимфома щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;70(3):91-94.

21. Holm L.E., Blomgren H., Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med.* 1985;312:601–604.
22. Ha C. S., Shadle K. M., Medeiros L. J., Wilder R. B. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer.* 2001;91:629–635. doi: 10.1002/1097-0142(20010215)91:43.3.CO;2-H
23. Gonçalves M., Gaspar E., Santos L., Carvalho A. When a Goitre is a Thyroid Lymphoma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(12):000999. doi: 10.12890/2018\_000999.
24. Sippel R. S., Gauger P. G., Angelos P., Thompson N. W., Mack E., Chen H. Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:907–911. doi:10.1007/BF02557529
25. Tsutsui H., Kubota M., Yamada M., Suzuki A. Airway stenting for the treatment of laryngotracheal stenosis secondary to thyroid cancer. *Respirology.* 2008;13:632–638. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01309.x
26. Lee J., Won J. H., Kim H. C., Soh E. Y. Emergency dilation by self-expandable tracheal stent for upper airway obstruction in a patient with a giant primary thyroid lymphoma. *Thyroid.* 2009;19:193–195. doi: 10.1089/thy.2008.0166
27. Wei L., Zhao N., Li Y., Zheng X., Zhang H., Zhang Z. Down syndrome with primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma and Hashimoto thyroiditis: A CARE compliant case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(35):169-194. doi: 10.1097/MD.00000000000016994
28. Рябченко Е.В. Неходжкинская лимфома щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. *Научный вестник здравоохранения Кубани.* 2019;4:37-44.
29. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C., Barbier Y. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:105–111. doi:10.1210/jc.87.1.105
5. Pedersen R.K., Pedersen N.T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28:25–32.
6. Kato I., Tajima K., Suchi T., Aozasa K. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:1085–1090. doi: 10.20772/cancersci1985.76.11\_1085
7. Selivanova L.S., Abramov D.S., Birg T.M., Tertychny A.S. Primary extranodal thyroid marginal lymphoma. *Arhiv patologii.* 2014;76(4):53-56.
8. Gorshkov I. A., Gorshkova L. I., Ivanov V. B., Melay A. A. Study of clinical cases, diagnostics and morphology of thyroid malignant lymphoma. Accessible on the link: <http://vnmt.ru/Archive/2002/n2/p36.htm>. Active 24.06.2020.
9. Butsky O. Autoimmune thyroiditis as a high-risk factor for thyroid cancer. *Endocrine Abstracts (2008).* V. 16. P679 (X ECE)
10. Sarinah B. L., Hisham A. N. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg.* 2010;33(1):20-24. doi: 10.1016/S1015-9584(10)60004-8.
11. Pavlidis E T, Pavlidis T. E. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management. *J Invest Surg.* 2019;32(2):137-142. doi: 10.1080/08941939.2017.1383536.
12. Stein S. A., Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3131-3138. doi: 10.1210/jc.2013-1428.
13. Lutskaya T. D., Golenkov A. K., Mitina T. A., Britvin T. A., Zakharov S. G. Clinical characteristics and treatment of extranodal thyroid lymphoma. *Gematol. i transfuziol.* 2014;59(1):102
14. Sakorafas G.H., Kokkoris P., Farley D.R. Primary thyroid lymphoma (correction of lymphoma): diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Oncol.* 2010;19(4):124-129. doi: 10.1016/j.suronc.2010.06.002.
15. Graff -Baker A., Roman S., Thomas D., Udelsman R. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery.* 2013;146:1105–1115. doi: 10.1002/hed.22928
16. Rakesh K., Tanuja S., Manju S., Hari M., Siddharth L., Kumar P., Anil D'Cruz, R.N. Clinicopathologic study and outcome analysis of thyroid lymphomas: Experience from a tertiary cancer center. *Head Neck.* 2013;35(2):165–71. doi: 10.1002/hed.22928
17. Siun W., Aoife J. L., Denis E., Enda W. Mcdermott, Ruth S. Prichard. The thyroid Lymphoma: Recent Advances in Diagnosis and Optimal Management Strategies. *The Oncologist.* 2013;18(9):994–1003. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0036
18. Caparević Z., Stojanović D., Bojković G., Lalosević D., Stojanović M. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Med Pregl.* 2002;55(11-12):485-9. (In Croatian)

## REFERENCES

1. Pinsky S. B., Kalinin A. P., Beloborodov V. A., Dvornichenko V. V. Rare tumors and diseases of the thyroid gland. *Irkutsk.* 1999: 208 c.
2. Aliev A.D., Alieva A.M., Abbasov B.E., Kazymov A.T. Primary thyroid lymphoma. *Euroasian J. Oncol.* 2017;5(1):160-167.
3. Sun X. S., Bay J. O., Marcy P. Y., Hammoud Y., Lacout A., Michels J. J., Guevara N., Thariat J. Treatment of primary thyroid lymphomas. *Bull Cancer.* 2013;100(10):1031-1042. doi: 10.1684/bdc.2013.1820
4. Derringer G, Thompson L, Frommelt R. A. Bijwaard K. E., Heffess C. S., Abbondanzo, S. L. Malignant Lymphoma of the Thyroid Gland. A Clinicopathologic Study of 108 Cases. *Am J Surg Path.* 2000;24(5):623–639.

19. Walsh S., Lowery A.J., Evoy D., McDermott E. W., Prichard R. S. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist*. 2013;18(9):994-1003. doi:10.1634/theoncologist.2013-0036.
20. Repeta O.R., Pinsky S. B., Dvornichenko V. V. malignant non-Hodgkin thyroid lymphoma. *Sibirskij medicinskij zhurnal*.2007;70(3):91-94.
21. Holm L.E., Blomgren H., Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med*. 1985;312:601–604.
22. Ha C. S., Shadle K. M., Medeiros L. J., Wilder R. B. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer*. 2001;91:629–635. doi: 10.1002/1097-0142(20010215)91:43.3.CO;2-H
23. Gonçalves M., Gaspar E., Santos L., Carvalho A. When a Goitre is a Thyroid Lymphoma. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018;5(12):000999. doi: 10.12890/2018\_000999.
24. Sippel R. S., Gauger P.G., Angelos P., Thompson N. W., Mack E., Chen H. Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:907–911. doi:10.1007/BF02557529
25. Tsutsui H., Kubota M., Yamada M., Suzuki A. Airway stenting for the treatment of laryngotracheal stenosis secondary to thyroid cancer. *Respirology*. 2008;13:632–638. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01309.x
26. Lee J., Won J. H., Kim H. C., Soh E. Y. Emergency dilation by self-expandable tracheal stent for upper airway obstruction in a patient with a giant primary thyroid lymphoma. *Thyroid*. 2009;19:193–195. doi: 10.1089/thy.2008.0166
27. Wei L., Zhao N., Li Y., Zheng X., Zhang H., Zhang Z. Down syndrome with primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma and Hashimoto thyroiditis: A CARE compliant case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):169-194. doi: 10.1097/MD.00000000000016994
28. Ryabchenko E.V. Non-Hodgkin thyroid lymphoma in combination with autoimmune thyroiditis. *Nauchnyj vestnik zdravoohraneniya Kubani*. 2019;4:37-44.
29. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C., Barbier Y. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:105–111. doi:10.1210/jc.87.1.105

УДК 616.717.5-001.5-06:616.418/.47-031.14-092:612.017.1]-008.6  
DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-218-222

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ ЛУЧЕВЫХ КОСТЕЙ У БОЛЬНОЙ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1-ГО ТИПА

**Атаманов В. М.**

ФГБОУВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ», 614000, Петропавловская 26, Пермь, Россия.

**Для корреспонденции:** Атаманов Вадим Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, электронная почта: [atamanov\\_vm@list.ru](mailto:atamanov_vm@list.ru)

**For correspondence:** *Atamanov Vadim Mikhailovich, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, e-mail: [atamanov\\_vm@list.ru](mailto:atamanov_vm@list.ru)*

**Information about author:**

**Atamanov V. M.**, <http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

### РЕЗЮМЕ

Автор наблюдал одну больную с АПГС-1 типа. Заболевание проявлялось аутоиммунным поражением периферических желез (гипопаратиреозом, надпочечниковой недостаточностью, гипотиреозом, гипогонадизмом), деструктивным кератитом и кандидозом. При незначительной травме на протяжении последних 14 лет фиксируются патологические переломы лучевых костей в нижней трети предплечья. В течение года не удалось полностью консолидировать эти переломы. Автор предполагает, что объяснить всё многообразие клиники можно лишь наличием ещё одного генетического заболевания – несовершенного остеогенеза. Предлагается комплекс мероприятий коррекции АПГС-1 и ускорения процессов консолидации патологических переломов.

**Ключевые слова:** патологические переломы; гипогонадизм; гипокортицизм; аутоиммунные болезни; гипопаратиреоз; несовершенный остеогенез; синдром взаимного отягощения; лечение АПГС - 1 типа.

## PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE RADIAL BONES IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR TYPE 1 TYPE

**Atamanov V. M.**

*Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, 614000, Petropavlovskaya 26, Perm, Russia.*

### SUMMARY

The author observed 1 patient with APGS-1 type. The disease was manifested by autoimmune damage of peripheral glands (hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism), destructive keratitis and candidiasis. With a minor injury, pathological fractures of radial bones in the lower third of the forearm have been reported over last 14 years. Within a year, it was not possible to consolidate these fractures completely. The author suggests that the the diversity of the signs can be explained only by the presence of another genetic disease - imperfect osteogenesis. A complex of measures for the correction of APGS-1 and acceleration of consolidation of pathological fractures is proposed.

**Key words:** pathological fractures; APGS-1 type; hypogonadism; hypocorticism; autoimmune diseases; hyperparathyroidism; imperfect osteogenesis; mutual burden syndrome; treatment.

Проблема патологических переломов костей у детей и взрослых является актуальным вопросом, как в травматологии, ортопедии, так и в эндокринологии, при генетических нарушениях. Прочность костей зависит от очень многих факторов и определяется дисбалансом образования костной ткани и её резорбцией [1; 2]. Количество и качество кости влияет на её прочность. Известно, что сниженная минеральная плотность костной ткани является хорошим предиктором риска переломов [2; 3]. В костной структурной единице (остеоне) важно сохранение нормальной архитектоники губчатой кости для сохранения её прочности. Важно оценивать функцию костного ремоделирования – поддержание прочности кости посредством за-

мещения утомлённой, старой кости механически более прочной, новой [4; 5].

Остеопороз является системным метаболическим заболеванием скелета. В эндокринной практике чаще встречается постменопаузальный остеопороз у женщин, старческий остеопороз у мужчин, эндо-, либо экзогенный избыток стероидных гормонов. Более редкий вариант, наблюдаемый эндокринологами, - врожденная повышенная ломкость костей на фоне гипогонадизма (дефицита андрогенов, эстрогенов), хромосомных или генетических аномалий развития.

У больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа (АПГС-1) клиника определяется поражением аутоиммунным процессом 2 и

более периферических желез, что приводит к их недостаточности. АПГС-1 - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный мутацией единственного регулирующего аутоиммунитет AIRE-1-гена, расположенного на 21q22.3 хромосоме. Для него характерна триада синдромов: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН). Реже возникает алопеция, первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз [6; 7].

Кодирует белок AIRE ген AIRE, представляющий собой аутоиммунный регулятор, формирующий механизм удаления иммунных клеток, активных к собственным структурам организма (аутореактивные клетки). Мутации в этом гене являются причиной развития аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа – синдрома APCCED (Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia), к основным проявлениям которого относятся гипопаратиреоз, кандидозное поражение кожи и слизистых оболочек, первичный гипокортицизм. При дефекте белка AIRE аутореактивные клетки могут покинуть тимус и, циркулируя в организме, вызвать аутоиммунное воспаление [6; 7; 8].

Цель работы: обсуждение диагноза и тактики ведения больной с патологическими переломами костей предплечий

В нашей врачебной практике было 6 пациентов с АПГС-1, и только у одной заболевание проявлялось ещё и патологическими переломами трубчатых костей.

У наблюдаемой нами пациентки 34 лет, АПГС-1 манифестировал в 6 лет клиникой кожно-слизистого кандидоза и гипопаратиреоза. С 10 лет повышение пигментации кожи, выявление синдрома ХНН, выявлено отставание костного возраста от паспортного на 4 года. Менструалоподобные выделения с 14 лет на марвелоне. В последующем присоединение легкой формы гипотиреоза, полиноза, хронического пиелонефрита, тяжелой формы дистрофии роговицы обоих глаз с участками кератомалиции. В детском возрасте у пациентки выявлялась анемия, на фоне рецидивирующих носовых кровотечений. Изучали миелограмму пациентки, проводили исследование тромбоцитов. Патологии тромбоцитов не выявили, гематолог расценил проявления, как хроническую гипохромную, железодефицитную анемию. Были рекомендованы препараты железа, гемостатическая губка при носовых кровотечениях. Природу носовых кровотечений не установили. Когда пациентке назначили терапию марвелоном, то носовые кровотечения стали много реже.

В возрасте 20 лет при малозначительных травмах, на фоне повышения дозы глюкокортикоидов, возникли переломы предплечья справа и слева и

перелом костей носа. Через 1 год после перелома рентгенологически выявлен неконсолидированный перелом метафиза правой плечевой кости, перелом метафизов лучевой и локтевой кости слева в стадии неполной консолидации, околоуставной остеопороз, открытые зоны роста в дистальных эпифизах костей предплечья, II-V пястных костей (значительное отставание костного возраста от паспортного). На протяжении 14 лет наблюдения эндокринологами и хирургами-травматологами зафиксировано 8 патологических переломов костей предплечий, носа со значительным замедлением формирования костной мозоли (консолидация перелома от 6 до 12 месяцев).

Настоящая госпитализация в отделение эндокринологии связана с явлениями головокружения, слабости, сохраняющимися умеренными болями в правом предплечье (1 месяц назад был перелом луча в типичном месте), выявлением язвы луковицы 12-перстной кишки.

Анализ мочи на кальций - 6,4 ммоль/сутки (норма 2,5-6,2 ммоль/л), фосфор 18,7 ммоль/л (норма 13,5-70). СКФ-116 мл/мин.

Биохимия: креатинин 65,0 мкмоль/л, билирубин 11,0 мкмоль/л, АСТ 22ед/л, АЛТ-13,9 ед/л, общий белок 89 г/л, калий 5, 7 ммоль/л, кальций 2,4 ммоль/л, хлориды 99 ммоль/л – эти показатели в норме, есть умеренное повышение ЩФ до 106 ед/л (норма 32-92).

Консультирована окулистом: дистрофия роговицы обеих глаз на фоне общего системного заболевания, далеко зашедшая стадия центральных и периферических отделов роговицы с глубокой васкуляризацией, участками кератомалиции и утолщения роговицы серого цвета, сниженной чувствительностью. Рекомендовано лечение корнерегелем, препаратами искусственной слезы, полуданом, эмоксипином, тимогеном.

ЭКГ – синусовый ритм, единичные экстрасистолы. ФГС: язва луковицы 12-перстной кишки, кровотечения не выявлено.

Р-графия лучезапястных суставов в 2-х проекциях: открыты зоны роста в дистальных эпифизах костей предплечья, околоуставной остеопороз, неконсолидированный перелом метафиза правой лучевой кости, слева – неполная консолидация перелома лучевой кости.

Гормоны: значительное снижение уровня паратгормона - 5,41 пг/мг (норма 15-65), эстрадиола - 18,35 пмоль/л (184-881) кортизола – 11,63 нмоль/л (171-536), повышение – АКТГ – 1374, 7 пг/мл (10-50), ЛГ- 46,87 мМЕ/мл (3-40), ФСГ – 63,53 мМЕ/мл (4-30), и в норме содержание С-пептида 1,9 нг/мл (1,4 – 5,5), ТТГ – 0,83 мМЕ/мл (0,27-4,2), сТ4 - 0,96 нг/дл (0,93-1,7), пролактин – 407, 9 мМЕ/л (72-511).

Диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа – первичная надпочечниковая

недостаточность тяжелой степени, гипергонадотропный гипогонадизм, гипопаратиреоз средней тяжести, остеопороз смешанной этиологии, кандидоз слизистой полости рта, язвенный двухсторонний кератит.

Сопутствующий диагноз. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, ремиссия.

Осложнения. Патологический перелом правой лучевой кости в нижней трети на фоне остеопороза, множественные организованные костные мозоли костей предплечий как последствия переломов.

В доступной нам литературе при АПГС-1 не описаны патологические переломы трубчатых костей предплечий [7; 8; 9]. До 20 лет у больной переломов костей зафиксировано не было, но отставание костного возраста от паспортного (в среднем на 4 года) было выявлено. У всех 6 наблюдаемых пациентов выявлено грибковое поражение слизистых, разной степени тяжести гипопаратиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм, первичная надпочечниковая недостаточность. У пятерых больных с АПГС-1 с годами выявлялись признаки обызвествления венозных сплетений мозговых желудочков (симптом Фарра), отложение солей кальция в ткани почек и надпочечников. Однако, явление остеопороза и переломы зафиксированы только у одной пациентки. Развитие гипергонадотропного гипогонадизма часто сопровождается высокорослостью, евнухоидными пропорциями тела, чего мы не наблюдали у нашей пациентки по причине сниженных возможностей развития костной ткани. При оценке активности костной ткани мы зафиксировали нормальное, иногда сниженное содержание кальция крови, нормальный уровень фосфора крови, сниженный уровень паратгормона, незначительно повышена щелочная фосфатаза (на фоне медленно консолидирующегося перелома лучевой кости).

Таким образом, учитывая данные литературы [8; 9; 10], свой врачебный опыт, можно предполагать, что столь выраженный остеопороз с множественными переломами трубчатых костей не укладывается в сформировавшееся в практике эндокринолога представление об АПГС-1. Необходимо найти и сформулировать ещё одну нозологическую единицу, с помощью которой можно объяснить всё многообразие клинических проявлений у нашей пациентки. Если диагноз АПГС-1 с синдромами первичных: гипопаратиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, грибкового поражения слизистых, вероятно и грибкового поражения роговицы не вызывает сомнения, то причина патологических переломов костей на фоне остеопороза, повышенной кровоточивости нуждается в уточнении.

Выявленный гипергонадотропный гипогонадизм у пациентки в значительной мере восполня-

ется проведением заместительной терапии. Явлений почечной недостаточности, наличия онкозаболеваний нами не обнаружено. Клинически и лабораторно доказан синдром гипопаратиреоза с низким уровнем паратгормона, гипокальциемией, преходящими явлениями тетании. Паратгормон не только стимулирует остеопороз, но и восстановление костной ткани, потому сниженный уровень этого гормона недостаточно стимулирует костеобразование.

В какой-то критический момент (у нашей пациентки в 20 лет) при сохраняющейся разнице в скорости остеогенеза и остеорезорбции потеря костной ткани становится столь выраженной, что кость не может сопротивляться обычным механическим нагрузкам, возникает перелом, и эта ситуация превращается в клиническую проблему.

Наиболее логично предположить наличие у обсуждаемой больной еще одной генетической патологии (кроме мутации гена AIRE), называемой несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна – Вролика). При синдроме несовершенного остеогенеза выявляется мутация генов COL1A1, COL1A2, кодирующих синтез цепей коллагена. Это группа генетических нарушений с разнородным типом наследования, проявляющееся частыми переломами, низкой минеральной плотностью кости и остеопенией. Заболевание характеризуется различными степенями тяжести и IV-V-VI типы протекают без нарушения слуха, без наличия синдрома «голубых склер», с умеренной задержкой роста [11; 12]. Генетические исследования, выявляющие аномалии вышеуказанных генов (COL1A1, COL1A2) нами не проводились. Нарушения гемостаза можно расценить как нарушение агрегационной функции тромбоцитов с изменённым коллагеном при дисплазии соединительной ткани.

Мы предполагаем, что комбинацией этих двух заболеваний (АПГС-1 и несовершенного остеогенеза) можно объяснить многообразие клинических проявлений у нашей пациентки. Описанная многочисленная симптоматика обуславливает формирование синдрома взаимного отягощения: явления гипогонадизма, сниженный уровень паратгормона, недостаток стероидных гормонов как проявление гипокортицизма. Указанные факторы отрицательно сказываются на состоянии костной ткани, вероятно, способствуют возникновению новых переломов [12; 14]. Однако эти факторы действуют и у остальных наблюдаемых пятерых больных, но патологических переломов у них не наблюдалось.

Пациентка получает лечение стероидными гормонами в физиологических дозах (10-15 мг преднизолона в сутки), кортинеф (10 мг/сутки), дифлюкан, кальций-D3-никомед, антациды, эстроген-гестагенные препараты по рекомендации гинеколога. В

настоящее время предложен синтетический аналог паратгормона – терипаратид, применяемый помповым методом [13]. Системный остеопороз с переломами может вызвать длительный прием больших доз стероидных гормонов, но наша пациентка принимает физиологические дозы преднизолона (10-15 мг/сутки) в качестве заместительной терапии гипокортицизма. В этих дозах глюкокортикоиды не вызывают остеопороза, а даже способствуют остеогенезу.

Учитывая наличие синдрома незавершенного остеогенеза необходимо к терапии добавить бисфосфонаты [14]. Травматологами–ортопедами используются интрамедуллярные эластичные титановые стержни при переломах [14; 15].

Для ускорения консолидации патологического перелома кости можно рекомендовать лечебную физкультуру, способствующую сохранению мышечного тонуса, улучшению трофики, силы мышцы, пассивные движения, препятствующие развитию тугоподвижности сустава, легкий массаж свободной от лонгеты области. Проявлять осторожность при прогулке пешком на неровных и слабоосвещенных местах, учитывая снижение зрения. В питании: твердый сыр, йогурт, молоко сметана, курага. Избегать препаратов, нарушающих восприятие, координацию (гипотензивных, транквилизаторов).

Границы синдрома АПГС-1 ещё не определены, несмотря на найденную генетическую основу болезни. Многие авторы включают в состав этого заболевания не эндокринные проявления: аутоиммунный гепатит и гастрит, пернициозную анемию, ювенильную катаракту, явления мальабсорбции. По-видимому, это клиническое состояние ещё не скоро приобретёт чёткую форму, как нозологическая единица.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши диагностические поиски, анализ литературы позволяет предполагать с большой вероятностью, что у больной имеется 2 генетических заболевания: АПГС-1, проявляющиеся гипопаратиреозом, гипогонадизмом, гипокортицизмом, грибковым поражением слизистых, и незавершенный остеогенез, проявляющимся остеопорозом с множественными патологическими переломами и повышенной кровоточивостью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Orthopedic Surgeons clinical practice guideline on: the treatment of distal

radius fractures *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(8):775-778. doi:10.2106/JBJS.938ebo

2. Neviaser R J, Resch H, Neviaser A S, Crosby L A. Proximal humeral fractures *Instr Course Lect* 2015;64:203-214. doi: 10.2106/JBJS.938ebo.

3. Сушкова В.Н. Переломы лучевой кости: проблемы диагностики и лечения. Устойчивое развитие науки и образования. 2018;8:277-283

4. Киселёва Н. Г., Таранушенко Т. Е., Голубенко Н. К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2020;1:186-193. doi:10.21518/2079-701X-2020-1-186-193

5. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Алексеева Л. И., Бирюкова Е. В., Гребенникова Т. А., Дзеранова Л. К., Древаль А. В., Загородний Н. В., Ильин А. В., Крюкова И. В., Лесняк О. М., Мамедова Е. О., Никитинская О. А., Пигарова Е. А., Родионова С. С., Скрипникова И. А., Тарбаева Н. В., Фарба Л. Я. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6):392-426. doi: 10.14341/probl20176392-426

6. Peterson P, Pitkänen J, Sillanpää N, Krohn K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. *Clin Exp Immunol*, 2004;135(3):348-357. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02384.x

7. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Gaal L, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2009;67(11):376-387.

8. Сичинава И. В., Кащенко Е. М., Борисова Е. В. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа: сложности диагностики у детей. *ДОКТОР. РУ*. 2012;77(9):73-76.

9. Созаева Л. С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома I-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2015;3: 43-46. doi:10.14341/probl20156134-8

10. Erichsen M M, Loväs K, Skiningsrud B, Wolff A B, Undlien D E, Svartberg J. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368

11. Olsson C, Petersson C J. Clinical importance of comorbidity in patients with a proximal humerus fracture *Clin Orthop Relat Res* 2006; 442:93-99. doi:10.1097/01.blo.0000194673.56764.0e

12. Cosman F, de Beur S, Le Boff M, de Beur S J, Tanner B *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.

13. Созаева Л. С., Орлова Е. М., Карева М. А., Свириденко Н. Ю. Рекомбинантный паратгормон

у пациентки с АПГС 1-го типа: первый опыт в России. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(6):379-384. doi: 10.14341/probl2017636379-384

14. Поворознюк В. В., Гречанина Е. Я., Балацкая Н. И., Вайда В. М. Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение. Ортопедия, травматология и протезирование. 2009;4:110-117.

15. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonaf L, Laurent-Applegate L, Pioletti D P, Zambelli P Y. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. Swiss Med Wkly. 2016;20(146):14322. doi:10.4414/smw.2016.14322

#### REFERENCES

1. American Academy of Orthopedic Surgeons clinical practice guideline on: the treatment of distal radius fractures. J Bone Joint Surg Am. 2011;93(8):775-778. doi: 10.2106 / JBJS.938ebo

2. Neviasser R J, Resch H, Neviasser A S, Crosby L A. Proximal humeral fractures. Instr Course Lect 2015; 64: 203-214. doi:10.2106 / JBJS.938ebo.

3. Sushkova V. N. Radial fractures: problems of diagnosis and treatment. Sustainable development of science and education. 2018;8:277-283. (In Russ.)

4. Kiseleva N. G., Taranushenko T. E., Golubenko N. K. Diagnosis of osteoporosis in childhood. Medical Council. 2020;1:186-193. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2020-1-186-193

5. Melnichenko G. A., Belaya J. E., Rozhinskaya L. Ya., Toroptsova N. V., Alekseeva L. I., Biryukova E. V., Grebennikova T. A., Dzeranova L.K., Dreval A.V., Zagorodni N.V., Ilyin A.V., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Nikitinskaya O.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Farba L. Ya. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Problems of endocrinology. 2017; 63 (6): 392-426. (In Russ.) doi:10.14341/probl20176392-426

6. Peterson P, Pitkänen J, Sillanpää N, Krohn K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity.

Clin Exp Immunol, 2004;135(3):348-357. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02384.x

7. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Gaal L, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. The Netherlands Journal of Medicine. 2009; 67 (11): 376-387.

8. Sichinava I. V., Kashchenko E. M., Borisova E. V. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: diagnostic difficulties in children. DOCTOR. RU. 2012;77(9):73-76. (In Russ.)

9. Sozaeva L. S. New immunological methods for the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome of the 1st type. Problems of endocrinology. 2015; 3: 43-46. (In Russ.). doi:10.14341 / probl20156134-8

10. Erichsen M M, Loväs K, Skinningsrud B, Wolff A B, Undlien D E, Svartberg J. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(12):4882-4890. doi:10.1210 / jc.2009-1368

11. Olsson C, Petersson C J. Clinical importance of comorbidity in patients with a proximal humerus fracture. Clin Orthop Relat Res 2006;442:93-99. doi:10.1097/01.blo.0000194673.56764.0e

12. Cosman F, de Beur S, Le Boff M, de Beur S J, Tanner B Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007 / s00198-014-2794-2.

13. Sozaeva L. S., Orlova E. M., Kareva M. A., Sviridenko N. Yu. Recombinant parathyroid hormone in a patient with type 1 APGS: first experience in Russia. Problems of endocrinology. 2017; 63 (6): 379-384. (In Russ.). doi:10.14341/probl2017636379-384

14. Povoroznyuk V. V., Grechanina E. Ya., Balatskaya N. I., Vaida V. M. Imperfect osteogenesis: pathogenesis, classification, clinical presentation, treatment. Orthopedics, Traumatology and Prosthetics. 2009; 4: 110-117. (In Russ.).

15. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonaf L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. Swiss Med Wkly. 2016;20(146):14322. doi: 10.4414/smw.2016.14322

## РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стяжкина С. Н.<sup>1</sup>, Идиатуллин Р. М.<sup>1,2</sup>, Арсланов Р. Р.<sup>1</sup>, Исаева П. В.<sup>1</sup>, Низамова Г. Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Россия

<sup>2</sup>БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко МЗ УР», 426009, ул. Ленина, 102, Ижевск, Россия

**Для корреспонденции:** Идиатуллин Равиль Минахматович, врач-онколог, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская Государственная медицинская академия», e-mail: radg-radg@mail.ru

**For correspondence:** Ravi M. Idiatullin, oncologist, S.G. Primushko Republic Clinical Cancer Center of the Udmurt Republic; Postgraduate Department of faculty surgery Izhevsk State Medical Academy, e-mail: radg-radg@mail.ru

### Information about authors:

Idiatullin R. M., <http://orcid.org/0000-0003-0645-7864>

Styazhkina S. N., <http://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Arslanov R. R., <http://orcid.org/0000-0001-8503-723X>

Isaeva P. V., <http://orcid.org/0000-0003-2895-4255>

Nizamova G. F., <http://orcid.org/0000-0002-8729-6507>

### РЕЗЮМЕ

Рак щитовидной железы занимает главенствующее место среди злокачественных новообразований эндокринной системы. За последние несколько десятилетий заболеваемость данной патологией во всем мире росла более высокими темпами, по сравнению с другими видами рака. Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. Одними из осложнений, которые могут возникнуть в результате хирургического лечения, являются трахеомалация и повреждение трахеи. Трахеомалация – это патологическое размягчение трахеальных колец, возникающее из-за продолжительной компрессии трахеи, приводящее к дегенеративным изменениям в хрящах. В результате удаления опухоли щитовидной железы может сформироваться дефект ее стенки. Повреждение трахеи может возникнуть при отделении от нее перешейка щитовидной железы. Кроме того, при отделении щитовидной железы от трахеи, выполнении центральной лимфодиссекции возможно нарушение кровоснабжения трахеи, которое осуществляется по сегментарному типу, характеризующиеся недостатком количества коллатералей. Представлен клинический случай успешного лечения редкого осложнения после операции на щитовидной железе по поводу папиллярного рака в виде трахеосвища у пациентки 49 лет. Анализируя клинический пример, с учётом макроскопической картины дефектов трахеи, их расположения и размеров, можно предположить сегментарное нарушение кровоснабжения верхней трети трахеи в послеоперационном периоде с развитием ишемических изменений и участков некроза кольцевидных связок. Для предотвращения подобных осложнений при операциях на щитовидной железе необходимо сохранение околотрахеальной сосудистой анастомотической сети, путем тщательного препарирования трахеальных ветвей нижней щитовидной артерии.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, послеоперационные осложнения, некроз кольцевидных связок трахеи.

### RARE COMPLICATION OF SURGICAL TREATMENT OF THYROID CANCER

Styazhkina S. N.<sup>1</sup>, Idiatullin R. M.<sup>1,2</sup>, Arslanov R. R.<sup>1</sup>, Isaeva P. V.<sup>1</sup>, Nizamova G. F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Center named after S. G. Primushko, Izhevsk, Russia

### SUMMARY

Thyroid cancer is the leading cancer in the endocrine system. Over the past few decades, the incidence of this pathology worldwide has increased at a higher rate than other cancers. The main method of treatment for thyroid cancer is surgical. Some of the complications that can result from surgical treatment are tracheomalacia and trachea damage. Tracheomalacia is a pathological softening of tracheal rings resulting from prolonged compression of the trachea resulting in degenerative changes in cartilages. As a result of the removal of the thyroid tumor, a defect of its wall may form. Damage of the trachea can occur when the thyroid isthmus is separated from it. In addition, when separating the thyroid gland from the trachea, performing central lymphodissection, the blood supply of the trachea may be disturbed, which is carried out according to the segmental type, characterized by a lack of the number of collaterals. There is presented a clinical case of successful treatment of a rare complication after thyroid surgery for papillary cancer in the form of trachea in a patient of 49 years. By analyzing the clinical example, taking into account the macroscopic picture of trachea defects, their location and dimensions, it is possible to assume segmental disorder of blood supply of the upper third of the trachea in the postoperative period with the development of ischemic changes and regions of necrosis of ring ligaments. In order to prevent such complications in thyroid operations, it is necessary to preserve the paratracheal vascular anastomotic network by carefully preparing the tracheal branches of the lower thyroid artery.

**Key words:** thyroid cancer, postoperative complications, necrosis of tracheal annular ligaments.

За последние несколько десятилетий заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) во всем мире росла более высокими темпами, чем любой другой рак, в то время как показатели смертности от РЩЖ оставались относительно стабильными [1].

По гендерному разделению РЩЖ чаще всего встречается среди женщин и стоит на 5 месте среди всех раков по распространенности [2].

РЩЖ занимает главенствующее место среди злокачественных новообразований эндокринной системы и составляет около 0,5-3% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [3; 4].

Папиллярный рак составляет приблизительно 80% всех случаев РЩЖ и его заболеваемость продолжает возрастать. Кроме того, он является наиболее распространенным подтипом РЩЖ в странах, где существует недостаток йода [5].

Основным методом лечения РЩЖ является хирургический [6]. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями после хирургического лечения являются гипокальциемия и осложнения, развивающиеся в дыхательных путях. Самое распространенное из них считается трахеомалация, которые имеют больший риск возникновения при злокачественных новообразованиях [7].

Трахеомалация - патологическое размягчение трахеальных колец, в результате которого происходит спадение стенок трахеи и ее сужение [8].

Нижняя щитовидная артерия, ветвь подключичной артерии, снабжает верхнюю часть трахеи. Верхняя и нижняя щитовидные артерии формируют анастомозы, которые снабжают перешеек ЩЖ и близлежащую переднюю стенку трахеи. Дистально трахею кровоснабжают бронхиальные артерии, которые выходят непосредственно из аорты или межреберных артерий [9; 10]. Трофика трахеи реализуется по сегментарному типу с малым количеством коллатералей [11].

Описание клинического случая

Пациентка П., 49 лет в течение 10 лет наблюдалась у эндокринолога по поводу узлового зоба. В ноябре 2018 г. на очередном осмотре в БУЗ УР «Первой республиканской клинической больнице МЗ УР» города Ижевск произведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия ЩЖ под УЗ-навигацией. УЗИ ЩЖ от 28.11.2018: диффузно-узловой зоб, узел левой доли и перешейка, лимфаденопатия шеи. Цитологическое заключение пункции узла левой доли: пролиферация тиреоцитов с крупными, полиморфными ядрами, с образованием фолликулярных структур с коллоидом в центре, фолликулярная неоплазия (более вероятен рак) Bethesda IV, цитологическое заключение пункции узла перешейка: кистозные изменения, скопления тиреоцитов с признаками атипии.

Далее пациентка эндокринологом направлена в БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко» МЗ УР, где была осмотрена 12.12.2018. Обсуждена на междисциплинарном консилиуме, рекомендована госпитализация для верификации диагноза и хирургического лечения.

В БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко» пациентка госпитализирована 18.12.2018. При осмотре предъявляла жалобы на дискомфорт при глотании, ощущение инородного тела в горле. Из анамнеза известно, что пациентка имеет наследственную отягощенность по онкологическим заболеваниям: у матери был рак желудка, у отца - рак толстой кишки, вредных привычек не имеет, профессиональные вредности отрицает. Из сопутствующей патологии имеет артериальную гипотонию, недостаточность митрального клапана 1 степени, хроническая сердечная недостаточность 0 степени, функциональный класс 2.

При объективном осмотре левая доля щитовидной железы увеличена за счет узлового образования мягко-эластической консистенции диаметром до 1,5 см, периферические лимфатические узлы не увеличены.

Спланировано хирургическое лечение в объеме левосторонней гемитиреоидэктомии с перешейком, паратрахеальной лимфодиссекции слева со срочным гистологическим исследованием.

Операция была выполнена 19.12.2018. Под эндотрахеальным наркозом произведен разрез кожи по Кохеру, кожные лоскуты отсепарованы, вскрыта претрахеальная группа мышц, выделена щитовидная железа, при осмотре выявлено: в перешейке имеется кистозный узел эластической консистенции, около 1 см в диаметре, в левой доле - узел каменистой плотности около 1 см в диаметре. После мобилизации, лигирования и пересечения сосудистых пучков слева, связка Берри пересечена ножницами, и левая доля с перешейком удалена, возвратный нерв прослежен, сохранен. Выполнена паратрахеальная лимфодиссекция слева (VI уровень). При срочном гистологическом исследовании: в исследованном паратрахеальном лимфоузле слева - метастаз папиллярной карциномы. Операция продолжена, кожный разрез продлен вдоль латерального края левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы до угла нижней челюсти. После мобилизации, лигирования и пересечения сосудистых пучков справа, правая доля удалена, возвратный нерв прослежен, сохранен. Вскрыта и отсепарирована подкожная мышца шеи, мобилизована грудино-ключично-сосцевидная мышца, выполнена футлярно-фасциальная лимфодиссекция шеи слева по щитовидному варианту (II-V уровни): в едином блоке удалены лимфатические узлы

и клетчатка зоны сосудистого пучка, бокового треугольника шеи. Технических трудностей при проведении операции не было. Препарат направлен на плановое гистологическое исследование.

Морфологическое исследование операционного материала от 24.12.2018. Макроскопическое описание препарата: лимфоузлы до 0,5 см, плотные; в левой доле имеется киста с папиллярным разрастанием на внутренней поверхности диаметром около 1 см, кальцинатом около 1 см. После фиксации в толще левой доли исследовано два белесоватых округлых образования: 1 - кистовидное около 1 см в диаметре, 2 - солидное около 0,6 см. Гистологическое заключение: гистокартина папиллярной карциномы G II, фолликулярный вариант, с началом инвазии капсулы щитовидной железы, метастазами в 2 из 3 паратрахеальных лимфоузлов.

Морфологическое исследование операционного материала от 24.12.2018. Макроскопическое описание препарата: правая доля (визуально без особенностей), фрагментами жировой и мышечной тканей, в том числе с наличием мягких красно-коричневых лимфоузлов диаметром до 1 см. Гистологическое заключение: ткань щитовидной железы, лимфоузлы клетчатки шеи слева (11) без опухолевого роста.

Таким образом, установлен диагноз рак щитовидной железы pT1aN1aM0 III стадия.

В послеоперационном периоде состояние пациентки удовлетворительное, стабильное. Назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 100 мкг в сутки. По дренажам до 50 мл серозно-геморрагического отделяемого. Швы состоятельные, повязка сухая. Дренажи удалены 24.12.2018.

Ухудшение состояния пациентки с 25.12.2018 в виде: повышения температуры тела до 37,5 градусов, при осмотре в передней и левой боковой поверхностях шеи отмечено поступление подкожно воздуха в ритме дыхательных движений. По лабораторным данным от 25.12.2018: лейкоцитоз (лейкоциты  $17,2 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью нейтрофилов.

Видеоларинготрахеобронхоскопия выполнена 25.12.2018: аппарат проведен через левый носовой ход, слизистая носо-рото-гортано-глотки гладкая, гиперемированная. В преддверии гортани структуры не изменены. Структуры гортани с гладкой гиперемированной слизистой. Голосовые складки розовые, смыкаются при фонации. Голосовая щель широкая, проходима. Желудочки и подскладочный отдел проходимы. Трахея в верхней трети на уровне 3-5 хрящевых колец с наличием по передней стенке двух дефектов до 1 и 1,2 мм в диаметре с белесоватыми краями и фибрином на поверхности.

В срочном порядке 25.12.2018 под эндотрахеальным наркозом кожные лоскуты разведены,

вскрыта претрахеальная группа мышц. При ревизии ложе щитовидной железы заполнено мутным серозным отделяемым, окружающие ткани отечные, контактно кровоточат. После аспирации отделяемого на передней поверхности трахеи на уровне 3-4 хрящевых колец выявлены точечные дефекты кольцевидных связок 2-3 мм диаметром, кольца трахеи размягчены. Интраоперационно проведен консилиум, решено рану ушить частично, тампонировать мазевыми салфетками и вести открыто. На область дефектов трахеи уложена гемостатическая губка, установлен дренаж в боковой треугольнике шеи слева, грудино-ключично-сосцевидная мышца слева подшита к подкожной жировой клетчатке, область бокового треугольника изолирована, герметична. Кожа частично ушита, послеоперационная рана в области передней поверхности шеи тампонирована мазевыми салфетками.

В послеоперационном периоде состояние пациентки удовлетворительное. Проводились ежедневные перевязки со сменой мазевой тампонирующей салфетки, инфузионная антибактериальная терапия. По лабораторным данным от 28.12.2018: лейкоцитоз (лейкоциты -  $13,1 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Улучшение состояния с 5.01.2019, когда прекратилось поступление подкожно воздуха, кожные лоскуты плотно прилегли к подлежащим тканям. По лабораторным данным от 09.01.2019: отклонений не было. Пациентка была выписана 09.01.2019 в удовлетворительном состоянии, рекомендовано продолжить перевязки амбулаторно, диспансерное наблюдение у эндокринолога, прием L-тироксина по 100 мкг в сутки, контрольный осмотр у онколога через 1 месяц.

Контрольный осмотр амбулаторно проведен 27.02.2019, пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в области послеоперационного рубца шеи, тянущие боли с иррадиацией в левое плечо, чувство кома в горле. При осмотре состояние удовлетворительное, в ложе щитовидной железы пальпаторно без узловых образований, послеоперационный рубец шеи без особенностей. Лабораторные данные: Кальций крови - 2,54 ммоль/л, ТТГ - 2,58 МЕ/л.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клинический пример, с учётом макроскопической картины дефектов трахеи, их расположения и размеров, можно предположить сегментарное нарушение кровоснабжения верхней трети трахеи в послеоперационном периоде с развитием ишемических изменений и участков некроза кольцевидных связок. Для предотвращения подобных осложнений при операциях на щитовидной железе необходимо сохранение околотрахеальной сосудистой анастомотической сети, путем

тщательного препарирования трахеальных ветвей нижней щитовидной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y., Su L., Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017;1–9. doi:10.1155/2017/5308635.
2. Boufraquech M., Nilubol N. Multi-omics Signatures and Translational Potential to Improve Thyroid Cancer Patient Outcome. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1988. doi:10.3390/cancers11121988.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
4. Варганов М. В., Проничев В. В., Леднева А. В., Костарева Е. Ю., Загребина Н. И., Суханов С. А., Головизнина Е. В., Порываева Е. Л. Эффективность диагностики рака щитовидной железы. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;4:515–517.
5. Abdullah M. I., Junit S. M., Ng K.L., Jayapalan J. J., Karikalan B., Hashim O. H. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–460. doi:10.7150/ijms.29935.
6. Tuttle R. M. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med.* 2018;59(8):1187–1194. doi:10.2967/jnumed.117.192559.
7. Ayandipo O. O., Adigun T. A., Afuwape O. O., Afolabi A. O., Daniel A. Airway Complications and Outcome after Thyroidectomy in Ibadan: A 15-year review. *Arch Med.* 2016;8:4. doi:10.21767/1989-5216.1000151.
8. Baroni R. H., Feller-Kopman D., Nishino M., Hatabu H., Loring S. H., Ernst A., Boiselle P. M. Tracheobronchomalacia: comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. *Radiology.* 2005;235:635–641. doi: 10.1148/radiol.2352040309
9. Allen M. S. Surgery of the Trachea. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;48(4):231–237. doi:10.5090/kjtcs.2015.48.4.231.
10. Furlow P. W., Mathisen D. J. Surgical anatomy of the trachea. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(2):255–260. doi:10.21037/acs.2018.03.01.
11. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных приобретенным рубцовым стенозом трахеи. Общее собрание Ассоциации то-ракальных хирургов России на V Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», Санкт-Петербург, 2015.

#### REFERENCES

1. Liu Y., Su L., Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017;1–9. doi:10.1155/2017/5308635.
2. Boufraquech M., Nilubol N. Multi-omics Signatures and Translational Potential to Improve Thyroid Cancer Patient Outcome. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1988. doi:10.3390/cancers11121988.
3. Kaprin A. D., Starynsky V. V., Petrov G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017. Moscow: P.A. Hertsen Oncological Institute (branch of National Center of Radiology); 2018. (In Russ).
4. Varganov M. V., Pronichev V. V., Ledneva A. V., Kostareva E. Yu., Zagrebina N. I., Suhanov S. A., Goloviznina E. V., Poryvaeva E. L. Effectiveness of thyroid cancer diagnosis. *Medical News of North Caucasus.* 2016;4:515–517. (In Russ).
5. Abdullah M. I., Junit S. M., Ng K. L., Jayapalan J. J., Karikalan B., Hashim O. H. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–460. doi: 10.7150/ijms.29935
6. Tuttle R. M. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med.* 2018;59(8):1187–1194. doi:10.2967/jnumed.117.192559.
7. Ayandipo O. O., Adigun T. A., Afuwape O. O., Afolabi A. O., Daniel A. Airway Complications and Outcome after Thyroidectomy in Ibadan: A 15 year review. *Arch Med.* 2016;8:4. doi:10.21767/1989-5216.1000151.
8. Baroni R. H., Feller-Kopman D., Nishino M., Hatabu H., Loring S. H., Ernst A., Boiselle P. M. Tracheobronchomalacia: comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. *Radiology.* 2005;235:635–641. doi: 10.1148/radiol.2352040309
9. Allen M. S. Surgery of the Trachea. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;48(4):231–237. doi:10.5090/kjtcs.2015.48.4.231.
10. Furlow P. W., Mathisen D. J. Surgical anatomy of the trachea. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(2):255–260. doi:10.21037/acs.2018.03.01.
11. Clinical guidelines for the surgical treatment of patients with acquired cicatricial tracheal stenosis. General meeting of the Association of Thoracic Surgeons of Russia at the V International Congress «Actual directions of modern cardiothoracic surgery», St. Petersburg, 2015.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стяжкина С. Н.<sup>1</sup>, Идиатуллин Р. М.<sup>1,2</sup>, Арсланов Р. Р.<sup>1</sup>, Исаева П. В.<sup>1</sup>, Низамова Г. Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ», 426034, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Россия

<sup>2</sup>БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко МЗ УР», 426009, ул. Ленина, 102, Ижевск, Россия

**Для корреспонденции:** Идиатуллин Равиль Минахматович, врач-онколог, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская Государственная медицинская академия», e-mail: radg-radg@mail.ru

**For correspondence:** Ravi M. Idiatullin, oncologist, S.G. Primushko Republic Clinical Cancer Center of the Udmurt Republic; Postgraduate Department of faculty surgery Izhevsk State Medical Academy, e-mail: radg-radg@mail.ru

### Information about authors:

Idiatullin R. M., <http://orcid.org/0000-0003-0645-7864>

Styazhkina S. N., <http://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Arslanov R. R., <http://orcid.org/0000-0001-8503-723X>

Isaeva P. V., <http://orcid.org/0000-0003-2895-4255>

Nizamova G. F., <http://orcid.org/0000-0002-8729-6507>

### РЕЗЮМЕ

Одной из значимых проблем эндокринной хирургии являются вопросы лечения доброкачественных опухолей щитовидной железы. С развитием технологий появились современные методы терапии, которые стали использовать наравне с традиционными. В данной статье представлен обзор литературы по консервативному, хирургическому, а также альтернативному методам лечения. Проявления доброкачественных опухолей могут быть различны, от течения заболевания и объема поражения зависит применяемая врачебная тактика. При обнаружении бессимптомного характера протекания и отсутствии значимого роста рекомендовано динамическое наблюдение. Практически в прошлом осталась гормональная терапия тиреоидными препаратами, ввиду их малой эффективности и тяжелых осложнений, за исключением отдельных случаев. Золотым стандартом лечения считается применение хирургических методов лечения - тиреоидэктомии и гемитиреоидэктомии. Эндоскопические методы позволяют уменьшить повреждение тканей по сравнению с открытой операцией, позволяют уменьшить срок послеоперационной реабилитации пациента и избежать грубых косметических дефектов. Применение радиоактивного йода является альтернативой хирургическому вмешательству, но его использование ограничено размером опухоли. Наиболее перспективными считаются малоинвазивные методы лечения, такие как лазериндуцированная термотерапия, радиочастотная абляция и этанольная абляция. Лазериндуцированная термотерапия имеет хорошие клинические результаты; воздействие на необходимом участке ткани оказывает лазерный свет, который фокусируется на ней, действуя сначала на глубокие слои, затем - на поверхностные. Радиочастотная абляция используется при поражениях щитовидной железы в том числе и при больших узлах. Небольшой риск осложнений и хороший косметический эффект позволяют его использовать при лечении доброкачественных новообразований в первую очередь. Этанольная абляция является менее дорогостоящей по сравнению с радиочастотной, ее следует рассматривать в качестве метода лечения первой линии для кистозных узелков щитовидной железы.

**Ключевые слова:** лечение доброкачественных опухолей щитовидной железы, хирургия, лазер-индуцированная термотерапия, радиочастотная абляция, этанольная абляция.

### MODERN METHODS OF TREATMENT OF THYROID BENIGN TUMORS

Styazhkina S. N.<sup>1</sup>, Idiatullin R. M.<sup>1,2</sup>, Arslanov R. R.<sup>1</sup>, Isaeva P. V.<sup>1</sup>, Nizamova G. F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary named after S. G. Primushko, Izhevsk, Russia

### SUMMARY

One of the significant problems of endocrine surgery is the treatment of benign thyroid tumors. With the development of technology, modern therapy methods have appeared that have been used along with traditional ones. This article provides a review of the literature on conservative, surgical, and alternative methods of treatment. Manifestations of benign tumors can be different, the applied medical tactics depends on the course of the disease and the volume of the lesion. If an asymptomatic course is detected and there is no significant growth, dynamic observation is recommended. In the past, hormone therapy with thyroid drugs has remained, in view of their low effectiveness and severe complications, with the exception of some cases. The use of surgical treatment methods - thyroidectomy and hemithyroidectomy is considered the gold standard of treatment. Endoscopic methods can reduce tissue damage compared with open surgery, reduce the period of postoperative rehabilitation of the

patient and avoid gross cosmetic defects. The use of radioactive iodine is an alternative to surgery, but its use is limited by the size of the tumor. The most promising are minimally invasive treatments, such as laser-induced thermotherapy, radiofrequency ablation and ethanol ablation. Laser-induced thermotherapy has good clinical results; the effect on the required tissue site is provided by laser light, which focuses on it, acting first on the surface layers, then on the deep ones. Radiofrequency ablation is used for lesions of the thyroid gland, including large nodes. A small risk of complications and a good cosmetic effect allow it to be used in the treatment of benign neoplasms in the first place. Ethanol ablation is less expensive than radiofrequency ablation, it should be considered as a first-line treatment for cystic thyroid nodules.

**Key words: treatment of benign thyroid tumors, surgery laser-induced thermotherapy, radiofrequency ablation, ethanol ablation.**

Узлы ЩЖ выявляются у 50–60% здорового населения [1]. Целенаправленная пальпация позволяет выявить узлы у 5-10% людей, при этом чаще они встречаются у женщин, чем у мужчин. С возрастом растёт частота выявления на УЗИ узлов у случайно обследованных людей – до 60 лет у 25 %, старше 60 лет – у 40%. В 75% случаев узлы имеют размер менее 10 мм, в 7% - более 20 мм. В результате аутопсии узлы в ЩЖ обнаруживают у половины обследованных лиц, при этом в 35% случаев их диаметр превышает 2 см [2].

Фолликулярная аденома – доброкачественная опухоль ЩЖ моноклонального происхождения, выявляется у 15-25% пациентов с узловым зобом. Опухоль образуется из фолликулярных А-клеток. По морфологии выделяют микрофолликулярную (внутриутробную), макрофолликулярную (простую) и трабекулярную (эмбриональную) аденому. Реже встречается гюртлеклеточная аденома, которая происходит из клеток Гюртля-Ашкенази.

Лечебная тактика при доброкачественных опухолях ЩЖ

В зависимости от степени проявления клинических признаков и объёмов поражения ЩЖ по данным УЗИ применяют следующие методы лечения:

- динамическое наблюдение;
- терапию тиреоидными препаратами;
- оперативное лечение;
- терапию радиоактивным йодом
- альтернативные (малоинвазивные) методы лечения [1; 3].

При бессимптомном течении доброкачественной опухоли рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием больного. В большинстве случаев УЗИ-исследование и измерение ТТГ целесообразно проводить через 12-24 месяца в зависимости от особенностей и роста объема узлов. У пациентов со стабильными показателями и размерами узла на УЗИ последующие клинические контрольные мероприятия могут проводиться с интервалом в 2 года [1].

При гормональной терапии используют левотироксин натрия. Основная цель лечения при данной тактике – подавление секреции ТТГ до нижней границы нормы, так как считалось, что этот гормон являлся основным фактором роста узла [2].

В настоящее время супрессивная терапия доброкачественного узла не рекомендуется. Клинически значимое (>50%) уменьшение объема узелков сообщается при терапии только у меньшинства пациентов. Осложнения при данном способе лечения: риск фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста, высокая вероятность остеопороза. Терапия тироксином может быть рекомендована лицам молодого возраста, с преимущественно коллоидными узлами небольшого размера и в регионах с дефицитом йода [1].

Операции на ЩЖ в некоторых европейских странах занимают третье место в статистике вмешательств общих хирургических состояний после холецистэктомии и пластики паховых грыж. Объем хирургического вмешательства осуществляется в зависимости от степени поражения ЩЖ, выделяют тиреоидэктомию и гемитиреоидэктомию.

Показания к хирургическому вмешательству:

- подозрения на злокачественные клетки узла;
- узел или зоб вызывает сдавление окружающих структур, что сопровождается симптомами дисфагии, дисфонии, болью или одышкой чаще в положении лежа.
- функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом;
- рост узла по данным УЗИ за 3 месяца более, чем в 1,5 раза;
- устранение косметического дефекта

Необходима уверенность, что симптомы вызваны опухолью ЩЖ и не связаны с другими нарушениями организма, такими как легочные или сердечные заболевания; патология пищевода; опухоли головы, шеи или легких [1; 2].

Частота послеоперационных осложнений хирургического лечения заболеваний ЩЖ в настоящее время достаточно низкая: послеоперационное кровотечение 4,7%, временный парез возвратного гортанного нерва 5,8%, транзитный гипопаратиреоз 1,15% [4]. При хирургическом лечении пациентов для уменьшения послеоперационных осложнений необходимо учитывать варианты индивидуальной изменчивости ЩЖ [5]. Эндоскопические операции имеют более высокий риск нару-

шения фонации по сравнению с открытыми, что может быть связано с недостаточно отработанной методикой, в частности, воздействием на окружающие ткани обширной коагуляции [6]. В Южной Корее применяется трансаксиллярная эндоскопическая тиреоидэктомия при доброкачественных опухолях. Данный метод показал приемлемые хирургические результаты по сравнению с предыдущими исследованиями по эндоскопической тиреоидэктомии. Главным его плюсом является косметическая эстетичность для пациента [7]. Ещё одним эндоскопическим способом лечения является трансоральная тиреоидэктомия (ТТЭ) через вестибулярный доступ. В сравнении с подмышечным доступом данный метод имеет ряд преимуществ: отсутствие видимых кожных рубцов, сведение к минимуму хирургических травм и более близкое расположение органа. ТТЭ позволяет обеспечить двухсторонний обзор ЩЖ в отличие от двух ранее перечисленных доступов [8].

Терапия радиоактивным йодом служит альтернативой оперативному лечению. Однократное назначение адекватной дозы  $^{131}\text{I}$  сопровождается редукцией зоба на 30-80% от его исходного объема. При функциональной автономии щитовидной железы (компенсированной и декомпенсированной) терапию  $^{131}\text{I}$  служит методом выбора, однако ее использование ограничено техническими возможностями и недостаточным количеством профильных учреждений [3]. Радиойодтерапия нормализует функцию ЩЖ у 85-100% пациентов с гиперфункционирующими узлами. Данный метод наиболее эффективен для лечения доброкачественных опухолей малого и среднего размера, для пациентов, ранее получавших хирургическое лечение или имеющих серьезные сопутствующие заболевания, и тех, кто отказывается от операции. Абсолютными противопоказаниями для использования радиоактивного йода считаются грудное вскармливание и беременность. На фоне применения радиоактивного йода встречаются следующие осложнения: лучевой тиреоидит примерно в 3% случаев, транзиторный тиреотоксикоз в 5%, редко увеличение размеров щитовидной железы до 25%. Отдаленные последствия – гипотиреоз в 22-58% случаев в течение 5-8 лет после терапии [1].

Немаловажными являются альтернативные методы лечения.

Лазериндуцированная термотерапия

Лазериндуцированная термотерапия (ЛИТТ) - малоинвазивный способ лечения и имеет хорошие клинические результаты, что указывает на его способность заменить хирургический способ лечения в качестве первого выбора лечения доброкачественных узлов ЩЖ. Лазерный свет фокусируется в необходимом участке ткани сначала на наиболее глубоких слоях, затем на более поверхностных.

При взаимодействии с биологическими тканями лазерное излучение подвергается рассеиванию и поглощается тканями, что приводит к отложению энергии и контролируемому локальному повышению температуры.

Отсутствие осложнений, угрожающих жизни, составило 0,9%. Среди осложнений встречались изменение голоса из-за паралича голосовых связок, с полным выздоровлением через 3 месяца, субкапсулярная или перитиреоидная гематома и ожог кожи, боль. Таким образом, это лечение можно рассматривать как эффективную альтернативу хирургии у пациентов с доброкачественными узлами щитовидной железы [9].

Радиочастотная абляция

Направленная радиочастотная абляция (РЧА) при поражениях ЩЖ является малоинвазивным методом лечения, который может быть альтернативой хирургическому вмешательству у пациентов с доброкачественными узлами, жалующимся на симптоматические или косметические проблемы. С развитием технологии ее применяют в том числе и при узлах большого размера, многоузловых образованиях, однако она не используется в терапии узлов с выраженными кальцификатами.

В среднем длительность РЧА составляет 3-10 минут, госпитализация 1,5 (1; 2) дня. При РЧА используется транс-истмический доступ, при этом рекомендуется обезбоживание местной анестезией. Радиочастотный электрод вводится через перешеек в направлении от средней линии к боковой, чтобы приблизиться к целевому узлу в правой или левой ЩЖ. Затем начинают абляцию от самой глубокой и удаленной до самой поверхностной части узелка, оттягивая наконечник электрода (метод движущегося выстрела). Расположение наконечника радиочастотного электрода должно непрерывно контролироваться. РЧА относится к методам лечения с низкой частотой осложнений. Для доброкачественных узелков общая частота осложнений составляет 2,11%, среди них травмы нерва (возвратный гортанный нерв, шейный симпатический ганглий, плечевое сплетение и добавочный спинной нерв), разрыв узелков и постоянный гипотиреоз, гематома, рвота, ожог кожи, преходящий тиреотоксикоз, токсичность лидокаина, гипертония и боль. Косметические результаты были оценены как «отличные» у 94 % пациентов. По данным исследований не одно из осложнений не угрожало жизни больного. Благодаря преимуществам над хирургической операцией этот метод активно применяется для лечения доброкачественных опухолей ЩЖ [10; 11].

Этанольная абляция

Этанольная абляция (ЭА) имеет терапевтическую эффективность, сопоставимую с радиочастотной абляцией, но является менее дорогостоящей, ее следует рассматривать в качестве метода

лечения первой линии для кистозных узелков ЩЖ [12]. ЭА использует этанол высокой концентрации (95–99%). Механизм его действия представляет собой комбинацию эффектов: коагуляционный некроз ткани вследствие дегидратации клеток и денатурации белка и ишемический некроз вследствие образования тромба мелких кровеносных сосудов и ингибирования ферментативной активности в окружающих тканях, что может привести к фиброзу и атрофии узелка [13]. Осложнений чрескожной инъекции этанола не наблюдалось. Объем кист уменьшился более чем на 70% у 86,3% пациентов за один год наблюдений. По опросу показатели, связанные со здоровьем пациентов, через 6 месяцев после инъекции существенно не отличались от показателей в здоровой популяции [14].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, четкая дифференцировка морфологических характеристик узловых образований ЩЖ позволяет выработать индивидуальный подход к лечению, в том числе с использованием альтернативных методов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedus L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):1-60. doi:10.4158/EP161208.GL.
2. Древаль А. В. Эндокринология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
4. Гозибекоев Ж. И., Зайниев А. Ф., Тилавова Ю. М. Результаты хирургического лечения больных узловым зобом. *Вопросы науки и образования*. 2019;13(60):61-70.
5. Огнерубов Н. А., Жуков А. О., Сергеев Р. С. Индивидуальные особенности хирургической анатомии щитовидной железы: обзор литературы. *Вестник российских университетов. Математика*. 2016;2:541-550.
6. Карпова И. А. Послеоперационное нарушение фонации у больных с заболеваниями щитовидной железы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6:1317.
7. Cho J., Lee D., Baek J., Lee J., Park Y., Sung K. Single-incision endoscopic thyroidectomy by the

axillary approach with gas inflation for the benign thyroid tumor: retrospective analysis for a single surgeon's experience. *Surg Endosc*. 2016;31:437–444. doi:10.1007/s00464-016-5093-5.

8. Dionigi G., Lavazza M., Wu C. W., Sun H., Liu X., Tufano R. P., Kim H. Y., Richmon J. D., Anuwong A. Transoral thyroidectomy: why is it needed? *Gland Surg*. 2017;6(3):272–276. doi:10.21037/gs.2017.03.21.

9. Mauri G., Nicosia L., Della V. P., Varano G. M., Maiettini D., Bonomo G., Giuliano G., Orsi F., Solbiati L., Fiori E. D., Papini E., Pacella C. M., Sconfienza L. M. Percutaneous laser ablation for benign and malignant thyroid diseases. *Ultrasonography*. 2019;38(1):25–36. doi:10.14366/usg.18034.

10. Kim J. H., Baek J. H., Lim H. K., Ahn H. S., Baek S. M., Choi Y., Choi Y., Chung S., Ha E. J., Hahn S. Y., Jung S. L., Kim D. S., Kim S., Kim Y. K., Lee C. Y., Lee J., Lee K. H., Lee Y. H., Park J., Park H., Shin J., Suh C., Sung J., Sim J. S., Youn I., Choi M., Na D. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2018;19(4):632–655. doi:10.3348/kjr.2018.19.4.632.

11. Соловов В. А., Махонин А. А. Радиочастотная абляция симптомных доброкачественных узловых образований щитовидной железы. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2018;3(33):107-111.

12. Shin J. H., Baek J. H., Chung J., Ha E. J., Kim J. H., Lee Y. H., Lim H. K., Moon W. J., Na D. G., Park J. S., Choi Y. J., Hahn S. Y., Jeon S. J., Jung S. L., Kim D. W., Kim E. K., Kwak J. Y., Lee C. Y., Lee H. J., Lee J. H., Lee K. H., Park S. W., Sung J. Y. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370–395. doi:10.3348/kjr.2016.17.3.370.

13. Hahn S. Y., Shin J. H., Na D. G., Ha E. J., Ahn H. S., Lim H. K., Lee J. H., Park J. S., Kim J. H., Sung J. Y., Lee J. H., Baek J. H., Yoon J. H., Sim J. S., Lee K. H., Baek S. M., Jung S. L., Kim Y. K., Choi Y. J. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):609–620. doi:10.3348/kjr.2018.0696.

14. Reverter J. L., Alonso N., Avila M., Lucas A., Mauricio D., Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:73. doi:10.1186/s12902-015-0069-3.

#### REFERENCES

1. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedus L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, American College of endocrinology,

- and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):1-60. doi: 10.4158/EP161208.GL.
2. Dreval' A. V. *Endocrinology: manual*. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
  3. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A. *Russian clinical recommendations*. *Endocrinology*. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)
  4. Gozibekov Zh. I., Zayniev A. F., Tilavova Yu. M. Results of surgical treatment of patients with nodular goiter. *Problems of science and education*. 2019;13(60):61-70. (In Russ.)
  5. Ognerubov N. A., Zhukov A. O., Sergeev R. S. Individual characteristics of the surgical anatomy of the thyroid gland: literature review. *Bulletin of Russian universities. Maths*. 2016;2:541-550. (In Russ.)
  6. Karpova I. A. Postoperative disorders of phonation in patients with thyroid gland diseases. *Bulletin of medical internet conferences*. 2016;6:1317. (In Russ.)
  7. Cho J., Lee D., Baek J., Lee J., Park Y., Sung K. Single-incision endoscopic thyroidectomy by the axillary approach with gas inflation for the benign thyroid tumor: retrospective analysis for a single surgeon's experience. *Surg Endosc*. 2016;31:437-444. doi:10.1007/s00464-016-5093-5.
  8. Dionigi G., Lavazza M., Wu C. W., Sun H., Liu X., Tufano R. P., Kim H. Y., Richmon J. D., Anuwong A. Transoral thyroidectomy: why is it needed? *Gland Surg*. 2017;6(3):272-276. doi:10.21037/gs.2017.03.21.
  9. Mauri G., Nicosia L., Della Vigna P., Varano G. M., Maiettini D., Bonomo G., Giuliano G., Orsi F., Solbiati L., Fiori E. D., Papini E., Pacella C. M., Sconfienza L. M. Percutaneous laser ablation for benign and malignant thyroid diseases. *Ultrasonography*. 2019;38(1):25-36. doi:10.14366/usg.18034.
  10. Kim J. H., Baek J. H., Lim H. K., Ahn H. S., Baek S. M., Choi Y., Choi Y., Chung S., Ha E. J., Hahn S. Y., Jung S. L., Kim D. S., Kim S., Kim Y. K., Lee C. Y., Lee J., Lee K. H., Lee Y. H., Park J., Park H., Shin J., Suh C., Sung J., Sim J. S., Youn I., Choi M., Na D. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2018;19(4):632-655. doi:10.3348/kjr.2018.19.4.632.
  11. Solovov V. A., Makhonin A. A. Radiofrequency ablation of symptomatic benign thyroid nodules. *Bulletin of the Reaviz Medical Institute: rehabilitation, doctor and health*. 2018;3(33):107-111. (In Russ.)
  12. Shin J. H., Baek J. H., Chung J., Ha E. J., Kim J. H., Lee Y. H., Lim H. K., Moon W. J., Na D. G., Park J. S., Choi Y. J., Hahn S. Y., Jeon S. J., Jung S. L., Kim D. W., Kim E. K., Kwak J. Y., Lee C. Y., Lee H. J., Lee J. H., Lee J. H., Lee K. H., Park S. W., Sung J. Y. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-395. doi:10.3348/kjr.2016.17.3.370.
  13. Hahn S. Y., Shin J. H., Na D. G., Ha E. J., Ahn H. S., Lim H. K., Lee J. H., Park J. S., Kim J. H., Sung J. Y., Lee J. H., Baek J. H., Yoon J. H., Sim J. S., Lee K. H., Baek S. M., Jung S. L., Kim Y. K., Choi Y. J. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):609-620. doi:10.3348/kjr.2018.0696.
  14. Reverter J. L., Alonso N., Avila M., Lucas A., Mauricio D., Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:73. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0069-3>.