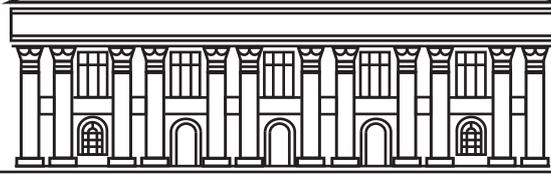
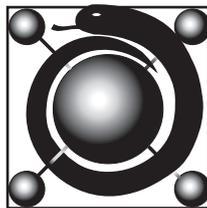


ISSN 2070-8092



# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK



Научно-практический журнал

Том 24

Volume 24

№ 2

2021

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 24	№ 2	Volume 24
--------	-----	-----------

2021

«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. Белоконов, 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. Топчиев, 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 № 6 от 27.05.2021 г.)

#### **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, 2021

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### EDITORIAL

<b>Стяжкина С. Н., Котова И. В., Заривчацкий М. Ф., Михайличенко В. Ю., Васильев А. Д.</b> ЛАБИРИНТЫ СУДЬБЫ .....	8
<b>Styazhkina S. N., Kotova I. V., Zarivchatskii M. F., Mikhaylichenko V. Yu., Vasiliev A. D.</b> LABYRINTHS OF FATE .....	8

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Мазур Н. Н.</b> АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И ВИДЕО-АССИСТИРОВАННЫХ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИЙ ИЗ АКСИЛЛЯРНОГО ДОСТУПА.....	12
<b>Beloshitsky M. E., Britvin T. A., Mazur N. N.</b> ANALYSIS OF THE RESULTS OF ENDOSCOPIC AND VIDEOASSISTED HEMITHYROIDECTOMIES FROM AXILLARY APPROACH .....	12
<b>Борсуков А. В., Тагиль А. О.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ .....	18
<b>Borsukov A. V., Tagil A. O.</b> USE OF VACUUM FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN PATIENTS WITH MULTINODULAR GOITER.....	18
<b>Бритвин Т. А., Мотренко А. Ю., Иловайская И. А., Гуревич Л. Е.</b> КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ.....	23
<b>Motrenko A., Britvin T., Iovayskaya I., Gurevich L.</b> CLINICAL-AND-LAB AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF PHEOCHROMOCYTOMA PROGRESSION .....	23
<b>Бутырский А. Г., Голубинская Е. П., Михайличенко В. Ю., Филоненко Т. Г., Бутырская И. Б., Бобков О. В., Скоромный А. Н.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ .....	28
<b>Butyrskii A. G., Golubinskaia Ye. P., Mikhaylichenko V. Yu., Filonenko T. G., Butyrskaya I. B., Bobkov O. V., Skoromny A. N.</b> MORPHOLOGICAL AND SEROLOGICAL COMPARISONS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS.....	28
<b>Гринцов А. Г., Матийцев А. Б., Ахrameев В. Б., Гринцов Г. А., Пилюгин Г. Г.</b> МЕРЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	35
<b>Grintsov A. G., Matiytsiv A. B., Akhrameyev V. B., Grintsov G. A., Pilyugin G. G.</b> MEASURES TO PREVENT INTRAOPERATIVE BLEEDING IN LARGE AND GIANT BENIGN THYROID NEOPLASMS.....	35

<b>Заривчацкий М. Ф., Кравцова Т. Ю., Волков Ю. В., Денисов С. А., Блинов С. А., Мугатаров И. Н., Колыванова М. В., Теплых Н. С.</b>	
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОГО И МНОГОУЗЛОВОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА, ОСЛОЖНЕННОГО КОМПРЕССИОННЫМ СИНДРОМОМ.....	40
<b>Zarivchatsky M. F., Kravtsova T. Yu., Volkov Yu. V., Denisov S. A., Blinov S. A., Mugatarov I. N., Kolyvanova M. V., Teplykh N. S.</b>	
FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NODULAR AND MULTI-NODULAR EUTHYROID GOITER COMPLICATED BY COMPRESSION SYNDROME.....	40
<b>Карпова Д. О., Макаров И. В., Сидоров А. Ю.</b>	
АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «АВТОПЛАН» В УЛУЧШЕНИИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	47
<b>Karпова D. O., Makarov I. V., Sidorov A. Y.</b>	
AUTOMATIC PROGRAM COMPLEX «AUTOPLAN» IN IMPROVING OF TOPICAL DIAGNOSTICS AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM.....	47
<b>Костямин Ю. Д., Михайличенко В. Ю., Луценко Ю. Г., Греков И. С., Самарин С. А.</b>	
ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГАТАЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	52
<b>Kostyamin Yu. D., Mykhaylichenko V. Yu., Lutsenko Yu. G., Grekov I. S., Samarin S. A.</b>	
CHANGES IN THE LEFT VENTRICLE STRUCTURE AND MITRAL REGURGITATION AS A RESULT OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN DIABETIC PATIENTS.....	52
<b>Котельникова Л. П., Федачук А. Н., Мокина Г. Ю.</b>	
«ОТКРЫТЫЕ» АДРЕНАЛЭКТОМИИ В ЭПОХУ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	59
<b>Kotelnikova L. P., Fedachuk A. N., Mokina G. Yu.</b>	
«OPEN» ADRENALECTOMIES IN THE AGE OF VIDEO ENDOSCOPIC TECHNOLOGIES.....	59
<b>Магомедов М. М., Абдулхаликов А. С.</b>	
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ.....	66
<b>Magomedov M. M., Abdulchalikov A. A.</b>	
PREDICTORS OF POST-THYROIDECTOMY HYPOPARATHYROIDISM.....	66
<b>Романов Р. М., Макаров И. В., Галкин Р. А.</b>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА SLCO1B1 У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА.....	72
<b>Romanov R. M., Makarov I. V., Galkin R. A.</b>	
DETERMINATION OF GENE SLCO1B1 POLYMORPHISM OF PATIENTS WITH TOXIC GOITER.....	72
<b>Михайличенко В. Ю., Юсупов Р. Ю., Бондаренко Н. Н., Иваненко А. А., Бутырский А. Г., Самарин С. А.</b>	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	76
<b>Mykhaylichenko V. Yu., Yusupov R. Yu., Bondarenko N. N., Ivanenko A. A., Butyrskii A. G., Samarin S. A.</b>	
MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARALLELS IN CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN DIABETIC PATIENTS.....	76

<b>Пампутис С. Н., Лопатникова Е. Н., Пампутис Д. С.</b> ВЫБОР ВАРИАНТА ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ .....	83
<b>Pamputis S. N., Lopatnicova E. N., Pamputis D. S.</b> CHOOSING A PARATHYROIDECTOMY OPTION FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM.....	83
<b>Паршин Д. С.</b> ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АБДОМИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ .....	92
<b>Parshin D. S.</b> PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF ABDOMINAL MICROCIRCULATION IN ADVANCED PERITONITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS .....	92
<b>Пилипчук А. А., Михайличенко В. Ю., Самарин С. А., Трофимов П. С., Каракурсаков Н. Э., Кисляков В. В.</b> СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	99
<b>Pilipchuk A. A., Mykhaylichenko V. Yu., Samarin S. A., Trofimov P. S., Karakursakov N. E., Kislyakov V. V.</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF TRANSPLANTATION OF DIFFERENT CELL CULTURES IN MYOCARDIAL INFARCTION IN DIABETES MELLITUS IN THE EXPERIMENT .....	99
<b>Прокофьева Н. А., Макаров И. В., Галкин Р. А.</b> УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА .....	104
<b>Prokofieva N. A., Makarov I. V., Galkin R. A.</b> IMPROVING THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM.....	104
<b>Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г.</b> ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКАЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	109
<b>Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Bliumina S. G.</b> ENDOVIDEOSURGICAL ADRENALECTOMY: OPPORTUNITIES OF SURGICAL INTERVENTIONS AND THEIR RESULTS.....	109
<b>Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Симонова М. С.</b> МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	118
<b>Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Simonova M. S.</b> MOLECULAR-GENETIC TESTING IN THYROID SURGERY .....	118
<b>Ромашенко П. Н., Фомин Н. Ф., Вшивцев Д. О., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Малеев Ю. В., Прядко А. С., Старчик Д. А.</b> ОБОСНОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ .....	127
<b>Romashchenko P. N., Fomin N. F., Vshivtsev D. O., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Maleev Yu. V., Pryadko A. S., Starchik D. A.</b> RATIONALE OF MINIMALLY INVASIVE PARATHYROID SURGERY .....	127
<b>Ромашенко П. Н., Лысанюк М. В., Майстренко Н. А.</b> АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	135
<b>Romashchenko P. N., Lisanyuk M. V., Maystrenko N. A.</b> ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS .....	135

<b>Рыбачков В. В., Авакян Е. И., Тевяшов А. В., Кабанов Е. Н.</b>	
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	145
<b>Ryibachkov V. V., Avakyan E. I., Tevyashov A. V., Kabanov E. N.</b>	
NEAREST AND REMOTE RESULTS OF THYROID SURGERY .....	145
<b>Сергийко С. В., Лукьянов С. А., Титов С. Е., Веряскина Ю. А., Ильина Т. Е., Буторин А. С., Батурин О. Г.</b>	
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПАРАДИГМЫ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	150
<b>Sergiyko S. V., Lukyanov S. A., Titov S. E., Veryaskina Yu. A., Ilyina T. E., Butorin A. S., Baturin O. G.</b>	
CURRENT TRENDS, PARADIGMS, AND MISCONCEPTIONS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THYROID NODULES .....	150
<b>Терещенко И. В.</b>	
ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ .....	156
<b>Tereshchenko I. V.</b>	
SUBACUTE DE QUERVAIN'S THYROIDITIS. TREATMENT OPTIONS .....	156

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

#### CLINICAL CASES

<b>Атаманов В. М.</b>	
СТРОМАЛЬНЫЙ ТЕКОМАТОЗ ЯИЧНИКОВ КАК СЛЕДСТВИЕ БЛИЗКОРОДСТВЕННОГО БРАКА? .....	162
<b>Atamanov V. M.</b>	
STROMATIC OVARIAN TECOMATOSIS AS A CONSEQUENCE OF A CLOSELY RELATED MARRIAGE? .....	162
<b>Безруков О. Ф., Зима Д. В., Черноротов В. А., Костенич В. С.</b>	
УЗИ КАК МЕТОД СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ .....	168
<b>Bezrukov O. F., Zima D. V., Chernorotov V. A., Kostenich V. S.</b>	
ULTRASOUND AS A SCREENING METHOD IN THE POST-COVID PERIOD .....	168
<b>Малкина Н. А., Кулезнева Ю. В., Мелехина О. В., Фейдоров И. Ю.</b>	
МИНИ-ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТЫХ КИСТ НАДПОЧЕЧНИКОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ .....	171
<b>Malkina N. A., Kulezneva Yu. V., Melekhina O. V., Feidorov I. Yu.</b>	
MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SIMPLE ADRENAL CYSTS LARGE SIZES .....	171
<b>Меньков А. В.</b>	
МЕСТНО РАСПРОСТРАНЁННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) .....	108
<b>Menkov A. V.</b>	
LOCAL INVASIVE THYROID CANCER IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION (CLINICAL CASE) ....	108
<b>Михайличенко В. Ю., Керимов Э. Я., Бутырский А. Г., Керимов Э. Э., Трофимов П. С., Самарин С. А.</b>	
ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	176
<b>Mukhaylichenko V. Yu., Kerimov E. Ya., Butyrskiy A. G., Kerimov E. E., Trofimov P. S., Samarin S. A.</b>	
REPEATED OPERATIONS FOR THYROID CANCER .....	176

---

<b>Стяжкина С. Н., Зайцев Д. В., Веселова Е. С., Балтачев А. А., Кирьянов Н. А.</b> ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОГО КИСТОЗНОГО ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА .....	186
<b>Styazhkina S. N., Zaitsev D. V., Veselova E. S., Baltachev A. A., Kiryanov N. A.</b> SURGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF CYSTIC FORMATION AND ADRENAL IN A PATIENT WITH COMORBIDAL PATHOLOGY .....	186

**ОБЗОРЫ**

**REVIEWS**

<b>Белобородов В. А., Степанов И. А.</b> ЭНДОКРИННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА .....	191
<b>Beloborodov V. A., Stepanov I. A.</b> ENDOCRINE HEREDITARY DISEASES ASSOCIATED WITH PITUITARY TUMORS .....	191
<b>Белобородов В. А.</b> НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ .....	197
<b>Beloborodov V. A.</b> HEREDITARY SYNDROMES ASSOCIATED WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM .....	197

## ЛАБИРИНТЫ СУДЬБЫ

Стяжкина С. Н.<sup>1</sup>, Котова И. В.<sup>2</sup>, Заривчакский М. Ф.<sup>3</sup>, Михайличенко В. Ю.<sup>4</sup>, Васильев А. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия.

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «МОНКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия.

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

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. Институт «МА имени С.И. Георгиевского»

**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>

Vasiliev A. D., <https://orcid.org/0000-0002-1330-2564>

## РЕЗЮМЕ

Ариан Павлович Калинин – выдающийся советский и российский эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, основоположник отечественной эндокринологической хирургии. Человек, обладавший даром предвидения, ясным и острым умом, которые во многом были подарены ему его родителями, возвращены на испытаниях судьбы, что он преодолел своим упорным трудом. Статья посвящена ранним годам корифея отечественной хирургической эндокринологии, становлению великого врача и ученого.

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

## LABYRINTHS OF FATE

Styazhkina S. N.<sup>1</sup>, Kotova I. V.<sup>2</sup>, Zarivchatskii M. F.<sup>3</sup>, Mikhaylichenko V. Yu.<sup>4</sup>, Vasiliev A. D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk state medical academy, 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, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

## SUMMARY

Arian Pavlovich Kalinin is an outstanding Soviet and Russian endocrinologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the founder of Russian endocrinologic surgery. A man with the gift of foresight, clear and sharp mind, which were presented to him by the parents, brought up on the experience of fate that was overcome by his hard work. This article is devoted to Russian surgical endocrinology coryphaeus's early years, the formation of the great doctor and scientist.

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

Родился 1 марта 1927 года в городе Ардатов Симбирской губернии, который позже вошел в состав Мордовской АССР (ныне Республика Мордовия). Город расположен в 10 км от железнодорожной станции с таким же названием. Но почти «с пеленок» жил в деревне, расположенной в 30 км от города Ардатов и, в которой родители учительствовали в начальной школе, а отец одновременно был и председателем организованного им колхоза. Эта деревня относилась к Теплостанскому (ныне Сеченовскому) району Горьковской области [1].

Ариан Павлович очень любил свою родину, ее обширные леса, земли и реки. В мыслях своих всегда возвращался к родным местам, где бы не находился сам. Такая любовь к своей родине на-

векает воспоминания стихов Н.А. Некрасова: «О Волга!.. колыбель моя!

Любил ли кто тебя, как я?»

Здесь Ариан Павлович стал одним из свидетелей голодомора. В 1930–1931 годах Украину и Поволжье «поразила» страшнейшая засуха. Он хорошо помнил, когда ему было 4 года, люди с Поволжья уходили из домов за многие километры, чтобы просто найти хлеба и принести своим семьям. Маленький Ариан сочувствовал им, и каждый раз, когда очередные путники проходили мимо его дома, он выносил им хоть немного хлеба [1].

Без сомнения, одним из самых важных людей в жизни Ариана Павловича был его отец, Калинин Павел Иванович. Отец был не только заведующим

2021, том 24, № 2

начальной школы, но и одновременно председателем организованного им колхоза. В стране, в тот период, началась коллективизация, которую в «штыки» восприняли «кулаки». По воспоминаниям Калинина, люди жили бедно, но всегда старались протянуть руку помощи ближнему, как и его отец, что был и пахарем, и грузчиком. Управлял молотилкой, когда приходило время собирать урожай. А «кулаки» в это время подожгли мельницу и стога сена. Павел Иванович с другими колхозниками боролись с пожаром, так как понимали, что если не справятся, то голод только усилится, что было на руку «кулакам». За такое противодействие они угрожали и стреляли в Павла Ивановича, но ему удалось уцелеть, ведь сказывалась работа в уголовном розыске! Со слов Ариана Павловича, все эти события очень сильно на него повлияли, внушили ему честность и правдолюбие, любовь к ближним и добропорядочность, которые всегда проповедовал его отец - Калинин Павел Иванович. [1; 2].

Школу Ариан Павлович начал посещать в 7 лет и, благодаря таланту и усердию, сразу перешел в 4-й класс. Но, поскольку неполная средняя школа находилась в пяти километрах от родительского дома, он был вынужден жить на квартире. Уроки готовил при керосиновой лампе, спал на печке. Начиная с восьмого класса, учился в Ардатовской средней школе, жил так же на квартире. Учеба в 9–10 классах проходила в тяжелые годы Великой Отечественной войны, но нужно было учиться, учиться и еще раз учиться! Отец ушел на фронт, прошел войну с первых дней и до последних, после окончания войны с Германией участвовал в боях с Японией. Мама, Тургенева Надежда Ивановна, учительствовала в сельской школе, получала очень мало. Бабушка, Тургенева Мария Александровна, неоднократно пешком (не только летом, но и зимой) проходила более тридцати километров пути, чтобы принести продукты, которых не хватало для более или менее «терпимой» жизни. Как говорил сам Ариан Павлович: «Она была моим ангелом-хранителем». Мать и бабушка по-прежнему жили в Теплостанском (ныне Сеченовском) районе Горьковской области, поэтому сам Ариан Павлович хотел учиться в городе Горьком, но железная дорога нарушила его планы [1].

Блестяще окончив школу в 16 лет, и встав перед выбором дальнейшего города для учебы он столкнулся с тем, что ближайшая железнодорожная станция, от которой ходили поезда до города Горького, находилась гораздо дальше, чем железнодорожная станция, через которую следовали поезда до города Казани. Поэтому для учебы он и выбрал город Казань. В первый раз он побывал в большом городе [3].

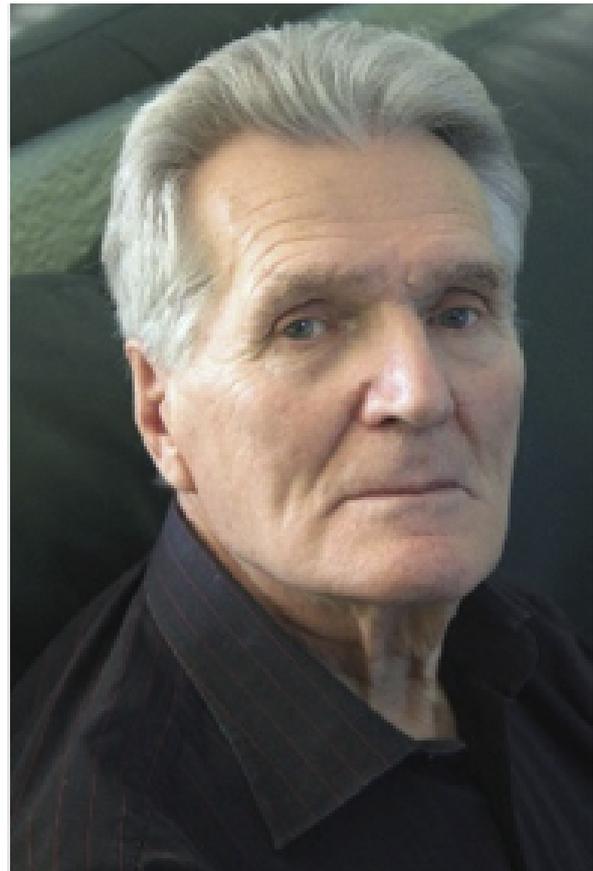


Рис. 1. Ариан Павлович Калинин, 2010 год

В силу воспитания и природного милосердия вопрос о выборе института был для него решен уже заранее – медицинский, с обучением на врача хирурга. Это желание подкреплялось сводками о поездах с ранеными, пребыванием отца на фронте. И, так как школу он окончил с отличием, то имел право поступить в Казанский медицинский институт без экзаменов. Учебный год на втором курсе начался с дровозаготовок. Ариан Павлович вспоминает это время так: «Мне повзрослевшему (уже шестнадцатилетнему) пришлось руководить большим коллективом студенток, которые жили в землянках. Заготовленные ими дрова предстояло доставить на берег Волги, к месту стояния баржи. Дровозаготовки продолжались два месяца. Питались только знаменитой «заварихой», но никто не роптал. Понимали, что тогда дровозаготовки были вторым фронтом. Вернувшись, с жадностью брались за учебники, никогда не пропускали занятий, проходивших в колхозных помещениях» [3; 4].

В институте он был отличником, получал сталинскую стипендию, в комитете комсомола возглавлял научный сектор, выполнил первые научные работы. Особое место в годы учебы занимала производственная практика, которую он проходил в знаменитой Ардатовской больнице. Хирургическим отделением заведовал Н.В. Иван-

цев, ученик Левита. Нельзя не подчеркнуть, что в этой больнице начал работать Войно-Ясенецкий гражданским врачом (до этого он работал в Чите военным врачом, а уже из Ардатова переехал в Тамбов (ныне Тамбовский медицинский институт носит его имя). В дальнейшем его сменил Левит, написавший на материале больницы докторскую диссертацию. Н.В. Иванцев в дальнейшем поддерживал настоящую связь с ним, был участником российских хирургических съездов [3; 5]. Дух этих двух корифеев витал в хирургическом отделении больницы, которая пользовалась заслуженной любовью жителей не только Ардатовского района.

Как окончившему институт с отличием ему предложили поступить в ординатуру при одной из хирургических кафедр, ею была кафедра, возглавляемая учеником великого А.В. Вишневого И.В. Домрачевым. Сбылась мечта стать хирургом. На кафедре была замечательная атмосфера, способствующая не только обучению хирургии, но и «настраивающая» на научные поиски. Это позволило Ариану Павловичу во время прохождения ординатуры выполнить кандидатскую диссертацию и защитить ее до окончания трехгодичного срока обучения [1; 6]. Ему исполнилось 23 года. В диссертации использовались морфологические методы исследования, поэтому он с благодарностью вспоминает профессора А.Н. Миславского, заведующего кафедрой гистологии. Так как диссертация была посвящена морфологическим изменениям брюшины, желудка при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, он три месяца работал на кафедре гистологии Первого Московского медицинского института, которым руководил основоположник учения о серозных оболочках профессор М.А. Барон. Любовь к морфологическим исследованиям навсегда сохранилась у Ариана Павловича. Неслучайно многие его научные работы связаны с морфологическими исследованиями [6; 7]. Во время прохождения ординатуры три месяца работал в Балтасинской районной больнице. Тогда в послевоенные годы в этом районе не было ни хирурга, ни акушера-гинеколога. Приходилось не только оперировать, но и накладывать «щипцы» [8; 9]. Во многом доктор был «хозяином» районной больницы. Во время прохождения ординатуры был накоплен большой опыт в разных областях медицины. Как говорил сам Ариан Павлович: «Это были мои “университеты”» [1; 3]. Такое бурное стремление к учебе, искренний альтруизм и быстрое продвижение по врачебной стезе наводят на явные параллели с корифеем отечественной хирургии - Пироговым Николаем Ивановичем

После войны Павел Иванович Калинин вернулся с фронта трудоспособным, хотя и был

трижды ранен (награжден многими медалями, в числе которых медали «За отвагу» и «За боевые заслуги»). Отец вместе с матерью, Надеждой Ивановной, стали работать в четырех километрах от города Ардатов. Отчий дом Ариан Павлович посещал каждое лето вместе с женой и дочкой. Посещая родной уголок, он всегда находил время встретиться с врачами больницы. «До «мозга костей» я остаюсь ардатовцем. Поэтому горжусь присвоением мне звания Почетный гражданин города Ардатов» [1; 10].

Несмотря на все невзгоды, тяготы, перенесенные в ранние годы, Ариан Павлович всегда был предан своей отчизне, любил ее такую, какая она есть, никогда не предавал своих соотечественников, был высоко нравственной натурой. И это находит отражение в стихотворении М.Ю. Лермонтова, которое так полюбилось Ариану Павловичу: «Люблю отчизну я, но странною любовью! Не победит ее рассудок мой...»

Главная черта Ариана Павловича – любовь к медицине, хирургии, своим корням. И на родине никогда не забывают о выдающемся докторе и учёном. В Саранске было проведено 3 симпозиума Ассоциации эндокринных хирургов, которые носят имя Ариана Павловича Калинина. На одной из встреч делегаты посетили отчий дом Калининских, увиделись с мэром города Ардатов, учителями школы, в которой учился Ариан. Память о нём в родном месте жива. Так, в городе Ардатов есть мемориальный угол, посвященный профессору, а в музее Саранска есть его портреты, памятные вещи, проводятся встречи в память об Ариане Павловиче. Родина свято чтит его память, гордится своим сыном, причисляет к роду известнейших людей Мордовии.



Рис. 2. Дом семьи Калининских. Делегация симпозиума эндокринных хирургов «Калининские чтения». Мордовская республика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стяжкина С. Н., Калинина С. А., Михайличенко В. Ю., Бритвин Т. А. 90 лет А. П. Калинин - патриарху отечественной хирургической эндокринологии: светлой памяти ученого, педагога, хирурга, организатора здравоохранения посвящается (этюды из книги «Страницы жизни и лабиринты судьбы патриарха отечественной хирургической эндокринологии»). Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3-2):9-11.
2. Стяжкина С. Н., Ситников В. А. Знать и помнить. LAP LAMBERT Academic Publishing. Берлин, 2019.
3. Хирургия - мечта, жизнь, судьба, или как мы стали хирургами. М-во здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Ижевская гос. мед. акад.» (ИГМА); под ред. С. Н. Стяжкиной. Ижевск: ИГМА, 2016.
4. Стяжкина С. Н., Котова И. В., Калинина С. А., Мухаметнурова А.Ф., Рязанова Ю. С. Вклад патриарха отечественной хирургической эндокринологии А.П. Калинина в воспитание врачебных и научных кадров в России и странах СНГ. В кн. «Профессиональная подготовка субъектов образовательного процесса в современном ВУЗе». Ульяновск: издательство «Зебра», 2020.
5. Стяжкина С. Н., Котова И. В., Заривчацкий М. Ф., Михайличенко В. Ю., Александров Ю. К., Бутырский А. Г. Дань памяти нашему учителю - патриарху отечественной хирургической эндокринологии Ариану Павловичу Калинин. Таврический медико-биологический вестник. 2020;2:9-14. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-9-14
6. Котова И. В. Счастливый трудный человек (памяти члена-корреспондента РАН профессора Ариана Павловича Калинина). Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2017;5:94-96. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-5-94-96
7. Памяти Ариана Павловича Калинина. Эндокринная хирургия. 2016;3:37-38. doi10.14341/serg8310
8. Ариан Павлович Калинин. Проблеми ендокринної патології. 2016;4(58):136-137.
9. Стяжкина С. Н. Страницы жизни и лабиринты судьбы патриарха отечественной хирургической эндокринологии: Ариан Павлович Калинин. Ижевск, 2016.
10. Ариан Павлович Калинин (к 80-летию со дня рождения). Вестник Российской академии медицинских наук. 2007;3:55.

## REFERENCES

1. Styazhkina S. N., Kalinina S. A., Mikhailichenko V. Yu., Britvin T.A. AP Kalinin - patriarch of national surgical endocrinology is 90 years old: blessed memory scientist, teacher, surgeon, organizer of health (fragments from the book «Pages of life and labyrinths fate of russian patriarch of surgical endocrinology»). Tavrisheskii medicobiologicheskii vestnik. 2017; 20(3-2):9-11.
2. Styazhkina S N, Sitnikov V A, Know and remember. LAP LAMBERT Academic Publishing. Berlin, 2019.
3. Surgery – a dream, life, destiny, or How we became surgeons: ed. S. N. Styazhkina. Izhevsk: IGMA, 2016.
4. Styazhkina S N, Kotova I V, Kalinina S A, Mukhametnurova A F, Ryzanova Yu. S. The contribution of the patriarch of Russian surgical endocrinology A.P. Kalinin in the education of medicals and scientists in Russia and the CIS countries (in the book «Professional training of subjects of the educational process in a modern university»). Ulyanovsk: publishing house «Zebra», 2020.
5. Styazhkina S. N., Kotova I. V., Zarivchatsky M. F., Mikhailichenko V. Yu., Aleksandrov Yu. K., Butyrsky A. G. Tribute of memory to our teacher - patriarch of domestic surgical endocrinology Arian Pavlovich Kalinin. Tavrishesky medicobiologicheskyy vestnik. 2020;2:9-14. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-9-14
6. Kotova I. V. Happy difficult person (in memory of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Professor Arian Pavlovich Kalinin). Grekov's Bulletin of Surgery. 2017;5:94-96. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-5-94-96
7. In memory of Arian Pavlovich Kalinin. Endocrine surgery. 2016;3:37-38. doi10.14341/serg8310
8. Arian Pavlovich Kalinin. Problems of endocrine pathology. 2016;4(58):139-140.
9. Styazhkina S. N. Life pages and labyrinths of fate of the patriarch of Russian surgical endocrinology: Arian Pavlovich Kalinin. Izhevsk, 2016.
10. Arian Pavlovich Kalinin (on the 80th anniversary from birthday). Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007;3:55.

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И ВИДЕО-АССИСТИРОВАННЫХ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИЙ ИЗ АКСИЛЛЯРНОГО ДОСТУПА

**Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Мазур Н. Н.**

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация*

**Для корреспонденции:** Белошицкий Михаил Евгеньевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация, e-mail: mbelosh1@mail.ru

**For correspondence:** Mikhail E. Beloshitsky, MD, the Senior research worker of the Department of Endocrine Surgery, MONIKI, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russia, 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>

**Мазур Н. Н.**, <https://orcid.org/0000-0002-1281-9422>

### РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить возможность выполнения и безопасность эндоскопических и видеоассистированных гемитиреоидэктомий из аксиллярного доступа. Материалы и методы. Проанализированы результаты 67 эндовидеоскопических гемитиреоидэктомий из аксиллярного доступа. Использовались две оперативные методики: эндоскопическая с инсуффляцией CO<sub>2</sub> у 37 и видеоассистированная с механическим лифтингом ретрактором Modena у 30. Оценку болевого синдрома проводили с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки кожных рубцов применяли Стони-брукскую шкалу (Stony Brook scar evaluation scale (SBSES)). Для оценки качества жизни до и после операции использовался Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form – MOS SF-36). Результаты. Средняя продолжительность операций из аксиллярного доступа с инсуффляцией CO<sub>2</sub> составила 90 мин., с использованием ретрактора Modena – 94 мин. Транзиторный парез возвратного гортанного нерва развился у 2 пациентов, стойкий – у 1 (4,5%). Частота неспецифических послеоперационных осложнений составила 5,9%. К преимуществам доступа с инсуффляцией CO<sub>2</sub> можно отнести: физиологичное положение руки пациента; меньшую длину разреза в подмышечной области; быстрый и простой доступ к ЩЖ; удобное расположение инструментов. Из преимуществ доступа с использованием ретрактора Modena: отсутствие интраоперационной гиперкапнии, отсутствие подкожной эмфиземы, создание стабильной рабочей полости. Заключение. Эндоскопические и видеоассистированные гемитиреоидэктомии из аксиллярного доступа являются применимыми и относительно безопасными, а их преимуществом является отличный косметический результат.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; эндоскопические и видеоассистированные гемитиреоидэктомии; аксиллярный доступ; индоцианин зеленый; возвратный гортанный нерв; косметический эффект.

## ANALYSIS OF THE RESULTS OF ENDOSCOPIC AND VIDEOASSISTED HEMITHYROIDECTOMIES FROM AXILLARY APPROACH

**Beloshitsky M. E., Britvin T. A., Mazur N. N.**

*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation*

### SUMMARY

Goal: To evaluate the feasibility and safety of endoscopic and endovideoassisted hemithyroidectomies from axillary approach. Materials and methods. The results of 67 endovideoscopic hemithyroidectomies from axillary approach were analyzed. Two surgical techniques were used: endoscopic with CO<sub>2</sub> insufflation in 37 patients and video-assisted with mechanical lifting with a Modena retractor in 30 patients. The pain syndrome was assessed using a visual-analog scale. The Stony Brook scar evaluation scale was used to assess skin scars. The SF-36 Questionnaire was used to assess the quality of life before and after surgery. Results: The average duration of operations from the axillary approach with CO<sub>2</sub> insufflation was 90 minutes, with the use of the Modena retractor – 94 minutes. Transient recurrent laryngeal nerve paresis developed in 2 patients, persistent – in 1 (4.5%). The frequency of non-specific postoperative complications was 5.9%. The advantages of access with CO<sub>2</sub> insufflation include: the physiological position of the patient's hand; the shorter length of the incision in the axillary area; quick and easy access to the thyroid; convenient location of tools. Among the advantages of access using the Modena retractor: the absence of intraoperative hypercapnia and absence of subcutaneous emphysema, the creation of a stable working cavity. Conclusion: Endoscopic and video-assisted hemithyroidectomies from axillary approach are applicable and relatively safe, and their advantage is an excellent cosmetic result.

**Key words:** thyroid, endoscopic and video-assisted operations, axillary approach, indocyanin green, recurrent laryngeal nerve, cosmetic effect

## ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в хирургии щитовидной железы (ЩЖ) все шире стали выполняться видеоассистированные и видеоэндоскопические вмешательства. Это связано как со стремительным развитием эндоскопических технологий, так и с желанием минимизировать хирургическую травму и улучшить косметический результат операций. С того времени, когда впервые была выполнена эндоскопическая операция на ЩЖ [1], предложено довольно много модификаций эндоскопических доступов. В целом их можно разделить на две основные группы: шейные и внешние (удаленные). В свою очередь, оперативные вмешательства в обеих группах могут выполняться как с инсуффляцией углекислого газа (CO<sub>2</sub>), так и без нее. Наиболее распространенной операцией из шейного доступа является минимально инвазивная видео-ассистированная тиреоидэктомия без инсуффляции CO<sub>2</sub> (minimally invasive videoassisted thyroidectomy (MIVAT), предложенная P. Miccoli et al. [2] в 1999 году. Несколько реже в клинической практике используется полностью эндоскопическая тиреоидэктомия с инсуффляцией CO<sub>2</sub> из переднего или бокового шейного доступа [3]. Неоспоримым преимуществом шейного доступа является минимальная травматичность, однако косметический эффект не всегда может удовлетворять пациентов, желающих избежать рубцов на открытых участках кожи, а также пациентов с индивидуальной склонностью к формированию гипертрофированных и келоидных рубцов. В этой связи были разработаны удаленные эндоскопические доступы через подмышечную область, переднюю область грудной клетки, параареолярные зоны, позволяющие выполнить операцию на ЩЖ без разреза на шее с отличным косметическим результатом [4; 5]. Однако, некоторые из предложенных удаленных доступов (трансоральный, трансфарингеальный, позадишный) могут сопровождаться значительной хирургической травмой и более высоким риском развития осложнений, в связи с чем в настоящее время ряд из них рассматриваются как экспериментальные, другие – имеют ограниченное применение в клинической практике [6; 7]. Из удаленных доступов с инсуффляцией CO<sub>2</sub> наиболее часто используется аксиллярно-билатерально-грудной доступ, в англоязычной литературе называемый Axillar Bilateral Breast Approach (ABBA) и его модификации [4; 8]. Без инсуффляции CO<sub>2</sub> наибольшее распространение получил подмышечный доступ с использованием специального ретрактора Modena [9], позволяющий применять в том числе и хирургический роботический комплекс Da Vinci [10].

Что касается показаний к проведению видеоассистированных и эндоскопических операций на ЩЖ, то их спектр по мере накопления мирового опыта и усовершенствования методик значительно расширился и стал включать кроме узлового зоба и фолликулярной неоплазии, диффузный токсический зоб, дифференцированные формы рака ЩЖ и даже рецидивный зоб. В ряде последних работ описаны случаи успешного выполнения не только центральной, но и боковой шейной лимфодиссекции при дифференцированном раке ЩЖ с использованием эндоскопической и роботизированной техники [11].

Тем не менее, стандартизированных протоколов по применению данных вмешательств, по-прежнему, нет, как и единого мнения о преимуществах того или иного способа эндоскопических операций на ЩЖ, а показания и противопоказания определяются в основном личным опытом отдельных авторов и материально-техническими возможностями клиник.

В этой связи нам представляется актуальным оценить собственный опыт выполнения эндоскопических и эндовидеоассистированных операций на ЩЖ из удаленного подмышечного доступа с инсуффляцией CO<sub>2</sub> и с использованием механического лифтинга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с октября 2017 г. по март 2021 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ были выполнены 67 гемитиреоидэктомий из удаленного аксиллярного доступа: из них 37 с инсуффляцией CO<sub>2</sub> и 30 с использованием механического лифтинга с помощью ретрактора Modena. Пациентами были 62 женщины, 5 – мужчин, в возрасте 19-62 лет, средний возраст составил 43,8±10,1 лет. Дооперационное обследование пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы осуществлялось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [12]. Оценка данных УЗИ и цитологического исследования биоптатов узловых образований ЩЖ проводилась согласно классификациям TIRADS и Bethesda. В пред- и послеоперационном периоде для оценки подвижности голосовых складок всем пациентам проводилась ультрасонография гортани, в случаях выявления каких-либо изменений выполнялась видеоларингоскопия.

Оперативные вмешательства выполнялись с помощью эндоскопической аппаратуры фирмы KARL STORZ для NIR (ближнего инфракрасного, near infrared) /ICG-визуализации, способной работать в двойном режиме с визуализацией в белом свете и ICG-флуоресцентной визуализацией.

Интраоперационный контроль за целостностью возвратных гортанных нервов (ВГН) в 14

случаях осуществлялся с помощью переменного нейромонитора ISIS C2 («Inomed», Германия), в 33 случаях визуализация ВГН проводилась в стандартном белом свете и еще в 20 – в режиме ICG-флуоресценции.

Оценку болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде проводили по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Для клинической оценки кожных рубцов (через 3 месяца после операции) применяли Стони-брукскую шкалу (Stony Brook scar evaluation scale (SBSES)) [13]. Для оценки качества жизни до и после операции (через 3 месяца) использовался Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form – MOS SF-36) [14].

Основными критериями включения для проведения эндоскопической операции являлись

желание пациента избежать рубца на шеи, объем доли щитовидной железы вместе с узлом не более 40 см<sup>3</sup>, отсутствие данных за рак и аутоиммунный тиреоидит. Показанием к операции у 42 была фолликулярная неоплазия ЩЖ, у 9 узловых токсический зоб, у 6 узловых нетоксический зоб с компрессионным синдромом.

Группу сравнения составили 40 пациентов, которым в этот же временной период была выполнена открытая минимальноинвазивная гемитиреоидэктомия (у 26 по поводу фолликулярной неоплазии, у 10 – узлового нетоксического зоба, у 4 – узлового токсического зоба).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица №1

**Сравнительный анализ результатов гемитиреоидэктомии из эндоскопического аксиллярного доступа с инсуффляцией CO<sub>2</sub>, видеоассистированного с ретрактором Modena, открытого миниинвазивного**

	Хирургические доступы к ЩЖ		
	Эндовидеоскопические аксиллярные		Открытый миниинвазивный (n=40)
	С инсуффляцией CO <sub>2</sub> (n=37)	С ретрактором Modena (n=30)	
Среднее время операции (мин)	90	94	58
интраоперационные осложнения (n)			
Кровотечение	1	0	0
Гиперкапния	8	0	0
послеоперационные осложнения (n)			
Транзиторный парез ВГН	0	2	1
Стойкий парез ВГН	0	1	0
Кровотечение	0	1	1
Плечевая плексопатия	0	2	0
Гематома	1	0	1
Нагноение раны	0	0	3
Болевой синдром (ср.балл)	2,5	2,7	2,9
Оценка состояния рубца (ср.балл)	4,5	4,4	3,2
Оценка уровня качества жизни (ср. балл)	до операции	86	84
	после операции	90	87
П/о койко/день (ср.)	4,2	4,1	4,3

Необходимость в конверсии доступа возникло у 1 пациента (1,5%), оперированного из аксиллярного доступа с инсуффляцией CO<sub>2</sub>, в связи с развитием кровотечения из притока наружной яремной вены и угрозой возникновения газовой эмболии. Из других интраоперационных осложнений у 8 (21%) пациентов, у которых также использовался

аксиллярный доступ с инсуффляцией углекислого газа, были отмечены эпизоды гиперкапнии с повышением концентрации CO<sub>2</sub> до 80 мм рт ст, купируемые снижением его подачи до 6-8 мм рт ст, и гипервентиляцией легких. Подобные дыхательные нарушения по данным литературы встречаются довольно часто и при своевременной кор-

рекции не приводят к необратимым последствиям [15].

У 3 пациентов, у которых оперативное вмешательство осуществлялось из аксиллярного доступа с использованием ретрактора Modena, развились ранние послеоперационные осложнения. У одной возникло кровотечение, источником которого явился приток наружной яремной вены. Кровотечение было остановлено коагуляцией кровоточащего сосуда из ранее сформированного доступа и не повлияло на общее состояние пациентки и сроки ее послеоперационной реабилитации. У 2 констатирована плечевая плексопатия, разрешившаяся в течение недели на фоне консервативной терапии. Еще в одном наблюдении, в котором использовался доступ с инсуффляцией углекислого газа, через сутки после операции сформировалась гематома в области передней грудной клетки, потребовавшая пункционного лечения. Подкожная эмфизема в области груди, шеи, лица наблюдалась у всех пациентов, которым проводилась инсуффляция  $\text{CO}_2$ , не вызвала заметного нарушения самочувствия и разрешалась самостоятельно через 12-24 часов после операции, в связи с чем, как осложнение не рассматривалась.

В группе пациентов, которым была произведена минимально инвазивная открытая гемитиреоидэктомия, послеоперационное кровотечение развилось у 1 (2,5%) источником которого явилась ветка нижней щитовидной артерии. Воспаление послеоперационной раны отмечено у 3 (7,5%), потребовавшее проведение антибиотикотерапии и местных санационных мероприятий. В результате у двух из них в последующем сформировался гипертрофированный рубец на шеи с выраженным косметическим дефектом кожных покровов (деформация, втяжение), что явилось показанием к иссечению послеоперационного рубца в условиях стационара.

Ключевым звеном в хирургии ЩЖ является сохранение целостности ВГН. Для улучшения визуализации ВГН впервые в качестве экспериментальной методики у 20 пациентов был использован флуоресцентный краситель индоцианин зеленый (ICG), который вводился внутривенно. В этих наблюдениях использование режима NIR/ICG-визуализации позволило дифференцировать кровеносные сосуды, окрашивающиеся в зеленоватый или синеватый цвет в зависимости от выбранного спектра, от нерва, который не менял окраску.

Несмотря на прецизионный характер вмешательств, не удалось избежать пареза ВГН у 3 (4,5%) пациентов при эндовидеоскопической гемитиреоидэктомии и 1 (2,5%) при открытой. В группе больных, у которых при операции ис-

пользовалась методика NIR/ICG-флуоресцентной визуализации ВГН, нарушений подвижности голосовых складок не отмечено. В группе пациентов (14), у которых контроль ВГН осуществлялся с помощью переменного нейромониторинга, у 1 пациента, оперированного из аксиллярного доступа с использованием механического лифтинга, был зафиксирован парез голосовой складки, который разрешился в течение недели на фоне медикаментозной терапии. Данное 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, оперированного с использованием механического лифтинга. 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.

У 1 пациента, оперированного из открытого минимальноинвазивного доступа, причиной повреждения ВГН явилась чрезмерная тракция и давление на ткани, обусловленные частично загрудинным расположением узлового коллоидного зоба объемом 80 см<sup>3</sup> при диаметре узла 65 мм с компрессией органов шеи. Парез ВГН имел транзиторный характер и разрешился через 2 месяца на фоне проводимой консервативной терапии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность эндовидеоскопических операций из аксиллярного доступа с инсуффляцией  $\text{CO}_2$  и с использованием ретрактора Modena была сопоставима, однако превышала примерно на 30% временные показатели при открытой минимальноинвазивной. Очевидно, что по мере накопления опыта и усовершенствования методик время оперативного вмешательства из удаленных доступов будет сокращаться и может стать сопоставимым с традиционными операциями. Об этом свидетельствуют данные ряда авторов, обладающих значительным опытом эндоскопических операций на щитовидной железе [5; 11; 14].

Уровень болевого синдрома у пациентов всех трех групп был низким и существенно не различался от выбранного оперативного доступа. Ни

в одном наблюдении введение наркотических анальгетиков не потребовалось. Что касается уровня качества жизни пациентов, то во всех исследуемых группах он как до, так и после операции оставался нормальным с тенденцией к улучшению.

Проводя сравнительную оценку использованных нами двух вариантов удаленного доступа к ЩЖ, к преимуществам технологии с инсуффляцией CO<sub>2</sub> можно отнести: более физиологичное положение руки пациента, минимизирующее риск плексита; меньшую длину разреза в подмышечной области; более быстрый и простой доступ к ЩЖ, не требующий создания широкого тоннеля в подкожно-жировой клетчатке; удобное расположение инструментов, создающее более широкий угол атаки. Из преимуществ доступа с использованием ретрактора Modena можно отметить отсутствие интраоперационной гиперкапнии, отсутствие подкожной эмфиземы, создание стабильной рабочей полости, возможность визуализации сосудисто-нервного пучка шеи для оценки лимфатических узлов и выполнения при необходимости лимфодиссекции, более легкое извлечение препарата. В связи с отсутствием послеоперационных рубцов на открытых частях тела косметический эффект обоих аксиллярных доступов, на наш взгляд, является сопоставимым.

Обе технологии позволяют не только безопасно провести гемитиреоидэктомию, но и выполнить полное удаление ЩЖ. Однако, в случаях выполнения тиреоидэктомии четкий визуальный контроль ВГН с контралатеральной стороны доступа невозможен, что делает нейромониторинг обязательной составляющей этих вмешательств.

Безусловно, методика визуализации ВГН с помощью NIR/ICG режима не может являться прямой альтернативой нейромониторингу, но учитывая простоту ее выполнения и небольшие материальные затраты, она может иметь хорошие перспективы для более широкого внедрения в клиническую практику.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопические и видеоассистированные операции на ЩЖ в объеме гемитиреоидэктомии из аксиллярного доступа как с инсуффляцией CO<sub>2</sub>, так и с использованием ретрактора Modena, являются применимыми и безопасными. Главным преимуществом этих хирургических технологий является отличный косметический результат, позволяющий улучшить качество жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lirici M. M., Hüscher C. S., Chiodini S., Napolitano C., Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg. Endosc.* 1997;11 (8): 877. doi: 10.1007/s004649900476
2. Miccoli P., Biricotti M., Matteucci V. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (6):2489-2495. doi:10.1007/s00464-015-4503-4
3. Ganger M., Inabnet 3-rd B. W., Biertho L. Endoscopic thyroidectomy for solitary nodules. *Ann.Chir.* 2003; 128(10): 696–701. doi: 10.1016/j.anchir.2003.10.016
4. Якубовский С. В., Кондратенко Г. Г., Данилова Л. И. Малоинвазивная хирургия в лечении узлового зоба. *Новости хирургии.* 2015; 23 (2):209-216. doi:10.18484/2305-0047.2015.2.209 |
5. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С., Пришвин А. П., Михальченко Г.В. Минимальноинвазивная хирургия щитовидной железы. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;1-1(55):144-151.. doi: 10.23670/IRJ.2017.55.165
6. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc.* 2018 Jan;32(1):456-465. doi: 10.1007/s00464-017-5705
7. Pirochchai P., Wijakkanalan P., Teeramatwanich W., Kasemsiri P. Postauricular-submental approach endoscopic thyroidectomy. *Clin Otolaryngol.* 2018 Apr;43(2):767-769. doi: 10.1111/coa.12791.
8. Wirth U., von Ahnen T., Hampel J., Schardey J., Busch P. Quality of life and surgical outcome of ABBA versus EndoCATS endoscopic thyroid surgery: a single center experience. *Surg Endosc.* 2021 Mar 8. doi: 10.1007/s00464-021-08361-w.
9. Семенов Д. Ю., Борискова М. Е., Панкова П. А., Волчков Г. В., Быков М. А. Аксиллярный эндоскопический доступ в хирургии щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2018;177(1):37-40. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-37-40
10. Kang S. W., Lee S. C., Lee S. H., Jeong J. J. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery.* 2009;146 (6):1048-55. doi:10.1016/j.surg.2009.09.007
11. Jing-Hua Pan, Hong Zhou, Xiao-Xu Zhao, Hui Ding, Li Wei. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Oct;31(10):3985-4001. doi: 10.1007/s00464-017-5433-0.

12. 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

13. Singer A. J., Arora B., Dagum A. Development and validation of a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):1892–7. DOI: 10.1097/01.prs.0000287275.15511.10

14. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.

15. Lee S. N., Lee J. H., Lee E. J., Kim J. I., Son Y. B. Anesthetic course and complications that were encountered during endoscopic thyroidectomy. *Korean J. Anesthesiol.* 2012; 63(4):363-67. doi:10.4097/kjae.2012.63.4.363

## REFERENCES

1. Lirici M. M., Hüscher C. S., Chiodini S., Napolitano C., Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg. Endosc.* 1997;11 (8): 877. doi: 10.1007/s004649900476

2. Miccoli P., Bircicotti M., Matteucci V. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (6):2489-2495. doi:10.1007/s00464-015-4503-4

3. Ganger M., Inabnet 3-rd B. W., Biertho L. Endoscopic thyroidectomy for solitary nodules. *Ann.Chir.* 2003; 128(10): 696–701. doi: 10.1016/j.anchir.2003.10.016

4. Yakubouski S. U., Kondratenko G. G., Danilova L. I. Minimally invasive surgery for nodular goiter. *Novosti hirurgii.* 2015; 23 (2):209-216. (in Rus.) doi:10.18484/2305-0047.2015.2.209

5. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Prishvin A. P., Mihalchenko G. V. Minimally invasive thyroid surgery. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2017;1-1(55):144-151. (in Rus.) doi: 10.23670/IRJ.2017.55.165

6. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications,

techniques and results. *Surg Endosc.* 2018 Jan; 32(1):456-465. doi: 10.1007/s00464-017-5705

7. Piroomchai P., Wijakkanalan P., Teeramatwanich W., Kasemsiri P. Postauricular-submental approach endoscopic thyroidectomy. *Clin Otolaryngol.* 2018 Apr;43(2):767-769. doi: 10.1111/coa.12791.

8. Wirth U., von Ahnen T., Hampel J., Schardey J., Busch P. Quality of life and surgical outcome of ABBA versus EndoCATS endoscopic thyroid surgery: a single center experience. *Surg Endosc.* 2021 Mar 8. doi: 10.1007/s00464-021-08361-w.

9. Semenov D. Yu., Boriskova M. E., Pankova P. A., Volchkov G. V., Bykov M. A. Transaxillary endovideosurgical access in thyroid surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018;177(1):37-40. (in Rus.) doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-37-40

10. Kang S. W., Lee S. C., Lee S. H., Jeong J. J. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery.* 2009;146 (6):1048-55. doi:10.1016/j.surg.2009.09.007

11. Jing-Hua Pan, Hong Zhou, Xiao-Xu Zhao , Hui Ding , Li Wei . Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Oct;31(10):3985-4001. doi: 10.1007/s00464-017-5433-0.

12. Bel'tsevich D. G., Vanushko V. E., Mel'nichenko G. A., Rummyantsev 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

13. Singer A. J., Arora B., Dagum A. Development and validation of a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):1892–7. DOI: 10.1097/01.prs.0000287275.15511.10

14. Ware J. E. , Sherbourne C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.

15. Lee S. N., Lee J. H., Lee E. J., Kim J. I., Son Y. B. Anesthetic course and complications that were encountered during endoscopic thyroidectomy. *Korean J. Anesthesiol.* 2012; 63(4):363-67. doi:10.4097/kjae.2012.63.4.363

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ

**Борсуков А. В., Тагиль А. О.**

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 214006, Смоленск, Россия*

**Для корреспонденции:** Тагиль Антон Олегович, младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», e-mail: anton.tagil95@gmail.com

**For correspondence:** Antom O. Tagil, Junior Researcher of the Problem Research Laboratory «Diagnostic Studies and Minimally Invasive Technologies», 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

Биопсия с цитологическим исследованием остается «золотым» стандартом для верификации патологии щитовидной железы. Использование методов ультразвукового контроля для выполнения миниинвазивных вмешательств значительно облегчает манипуляцию и снижает риск развития возможных осложнений. Однако не смотря на большое количество методов, которые показали эффективность в верификации одиночных узловых образований, дифференциальная диагностика при многоузловом зобе имеет трудности, связанные как с количеством узловых образований, их размером, внутренней структурой, так и анатомической особенностью расположения. При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании узловых образований, расположенных конгломератом в паренхиме ЩЖ, затрудняется визуализация глубже расположенных узлов как в В-режиме, так и при использовании цветового доплеровского картирования и компрессионной эластографии. На базе ПНИЛ СГМУ города Смоленска в период с февраля по апрель 2021 года было выполнено 81 ТАБ под контролем ультразвуковой навигации пациентам с многоузловым зобом по методике «Free hand», далее проводилось повторное УЗИ щитовидной железы через 30 минут после пункции. При отсутствии осложнений выполнялась v-TAB ранее пунктированных узловых образований щитовидной железы. Среди данной группы пациентов отмечалось снижение количества неинформативных цитологических результатов на 11,1% (Bethesda 1) и результаты неопределенного значения на 9,9% (Bethesda 3). Выполнение v-TAB позволяет повысить информативность цитологического исследования узловых образований щитовидной железы, а также позволяет индивидуализировать выполнения процедуры в зависимости от мультипараметрического ультразвукового исследования узлового образования щитовидной железы.

**Ключевые слова:** многоузловой зоб, УЗИ, миниинвазивные вмешательства, вакуум-пункция.

### USE OF VACUUM FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN PATIENTS WITH MULTINODULAR GOITER

**Borsukov A. V., Tagil A. O.**

*Problem scientific research laboratory «Diagnostic researches and minimally invasive technologies», Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia*

### SUMMARY

A biopsy remains the «gold» standard for verifying thyroid pathology. The use of ultrasound control methods for performing minimally invasive interventions significantly facilitates manipulation and reduces the risk of possible complications. However, despite the large number of methods that have shown effectiveness in the verification of single nodular formations, differential diagnosis in multi-nodular goiter has difficulties associated with both the number of nodular formations, their size, internal structure, and anatomical features of the location. Multiparametric ultrasound examination of nodular formations located in a conglomerate in the thyroid parenchyma makes it difficult to visualize deeper nodes, both in B-mode and using color doppler mapping and compression elastography. On the basis of the Problem scientific research laboratory «Diagnostic studies and minimally invasive technologies» of the Smolensk State Medical University in the period from February to April 2021, 81 fine-needle aspiration biopsy was performed under the ultrasound navigation control in patients with multi-node goiter of the thyroid gland, then a second ultrasound of the thyroid gland was performed 30 minutes after the puncture. In the absence of complications, fine-needle vacuum aspiration biopsy was performed for early dotted thyroid nodules. Among this group of patients, there was a decrease in the number of uninformative cytological results by 11.1% (Bethesda 1) and results of uncertain value by 9.9% (Bethesda 3). The implementation of the fine-needle vacuum aspiration biopsy allows you to increase the information content of the cytological examination of thyroid nodules, and also allows you to individualize the procedure depending on the ultrasound semiotics of the thyroid nodule.

**Key words:** multinodular goiter, ultrasound, minimally invasive interventions, vacuum puncture.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространённость рака щитовидной железы (ЩЖ) в мире составляет 1–3% среди всех онкологических патологий. При этом злокачественных заболеваний ЩЖ в России в 2017 году составило 109 на 100 тысяч населения. Основными методами диагностики в настоящее время при заболеваниях ЩЖ являются: пальпация ЩЖ и лимфатических узлов, определение уровня тиреоидных и тиреотропных гормонов, и ультразвуковое исследование (УЗИ). Благодаря доступности, неинвазивности и высокой информативности, УЗИ является крайне эффективным методом дифференциальной диагностики патологии ЩЖ. Несмотря на достаточный диагностический арсенал, позволяющий заподозрить узловое изменение, биопсия с цитологическим исследованием остается «золотым» стандартом для верификации патологии ЩЖ [1 – 4].

Использование ультразвуковой навигации для выполнения миниинвазивных вмешательств значительно облегчает манипуляцию и снижает риск развития возможных осложнений, таких как кровотечение с формированием подкожных и подкапсульных гематом, связанных с ранением сосудов во время пункции и повышенной васкуляризацией узловых образований ЩЖ [5].

Однако не смотря на большое количество методов, которые показали эффективность в верификации одиночных узловых образований, дифференциальная диагностика при многоузловом зобе (МУЗ) имеет трудности, связанные как с количеством узловых образований, их размером, внутренней структурой, так и с анатомической особенностью расположения. При мультипараметрическом УЗИ узлов, расположенных конгломератом в паренхиме ЩЖ, затрудняется визуализация глубже расположенных узлов как в В-режиме (наличие акустической тени от кальцинатов в вышерасположенных узлах, сложность выведения конкретного узла в конгломерате), так и при использовании цветового доплеровского картирования и компрессионной эластографии [6 - 9].

Всё выше указанное говорит о необходимости проведения тонкоигольных аспирационных биопсий (ТАБ) для ранней верификации патологии у пациентов с МУЗ. При выполнении исследования врач-оператор сталкивается с трудностью выбора трассы проведения иглы к конкретному участку биопсии, а также сложностью забора цитологического материала в области интереса. Это объясняется тем, что при выполнении ТАБ происходят колебательные движения иглой в зоне биопсии, необходимые для забора цитологического материала, и при выполнении манипуляции одним специалистом теряется визуальный контроль рас-

положения иглы, что может привести к смещению иглы не только из зоны интереса, но и к выходу иглы из необходимого узлового образования. Кроме того, поступательные движения поршня шприца, создающее вакуум для забора цитологического материала, так же способствуют дополнительному смещению иглы.

Помимо вышеуказанных трудностей забор цитологического материала может быть недостаточен из-за слабой вакуумной способности шприца, так как ТАБ выполняется шприцами типа LUER, где образуется отрицательное давление движениями поршня. В практической деятельности наиболее часто применяются шприцы объемом 10 мл<sup>3</sup> и 20 мл<sup>3</sup>, вакуумной мощности которых не всегда хватает для информативного цитологического исследования.

Возможность ятрогенных осложнений побудило создать оригинальный экспериментальный образец для проведения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v-ТАБ) [RU №2020137115/20], позволяющий проводить точный забор цитологического материала с достаточным уровнем разряжения в шприце с минимизацией отклонения иглы от зоны интереса.

Цель работы. Определение эффективности применения v-ТАБ для цитологической верификации патологии у пациентов с МУЗ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе отделения диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клинической больницы №1» города Смоленска в период с марта по апрель 2021 года было выполнено 81 ТАБ пациентам с МУЗ, через 30 минут после пункции проводилось повторное УЗИ ЩЖ. При отсутствии осложнений выполнялась v-ТАБ раннее пунктированных узловых образований ЩЖ. Все мероприятия проводились с получением информированного согласия от пациента (локальный этический комитет на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска, протокол № 23 от 29.09.2019 года). Пункционную биопсию выполняли под ультразвуковым контролем аппаратом Fujifilm Sonosite Edge оснащенный линейным датчиком HFL50x частотой 15 – 6 МГц. Использовались иглы 21G длиной 4 см в комплекте с 10 мл шприцом методикой «Free hand». Процедура проводилась с помощью экспериментального разработанного устройства, представляющего из себя вакуумный компрессор, который по системе шлангов и емкостей соединяется с шприцом объемом 10 мл посредством специального переходника. Средний уровень вакуума был выбран в диапазоне от -0,3 до -0,5 бар, что составляет значительно больше уровня разряжения создаваемым шприцом объе-

мом 10 мл (-0,2 bar). Степень разряжения зависела от предполагаемой морфологической структуры узлов ЩЖ, которые определялись с помощью мультипараметрического ультразвукового исследования (табл. 1) [10]. Выбирались пациенты с

наличием, по данным УЗИ, от 5 узловых образований и более, среди которых интересующие узловые образования находились в задних отделах, над вышерасположенными узлами, которые ранее не пунктировались.

Таблица 1

**Выбор уровня разряжения в зависимости от результатов мультипараметрического исследования.**

Внутренняя структура по В-режиму	Кровообращение по ЦДК	Компрессионная эластография	Уровень разряжения в шприце (bar)
Изо - /гипоэгенная структура	Аваскулярный	Неоднородное с преобладанием мягкого компонента (тип UENO 2, SR – Мо = 1,8)	- 0,3
Гипоэхогенная структура	Периодулярный коровок	Неоднородное с преобладанием жесткого компонента (тип UENO 3, SR – Мо = 2,6)	- 0,4
Гипоэхогенная структура	Периодулярный / интродулярный кровоток	Жесткие узлы (тип UENO 4, SR - Мо = 3,4)	- 0,5

**Примечание:** SR – получение количественной оценки компрессионной эластографии в виде коэффициента деформации; тип UENO – качественная оценка типов эластограмм; Мо – мода [10].

Пунктировались 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 (уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл). Весь пункционный материал помещался на 4 обезжиренных предметных стекла, после чего приготавливались тонкие мазки, которые отправлялись на цитологическое исследование с последующей интерпретацией результатов по классификации Bethesda 2009 [11 - 14].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Осложнений при выполнении исследований не было. В группе пациентов преобладали женщины 72,1% (n = 58), Мо = 56 лет. Все пациенты до проведения v-ТАБ проходили систематическое наблюдение у врача эндокринолога и врача ультразвуковой диагностики. Были получены следующие результаты (табл. 2).

При проведении ТАБ наибольшие трудности были связаны с выбором трассы для прохождения иглы к зоне биопсии. Оптимальным путем прохождения иглы считался через слабо васкуляризованное вышележащее узловое образование, без наличия кальцинатов, отсутствии близкорасположенных крупных сосудов и возможностью минимального отклонения иглы из зоны интереса. Поскольку давление в шприце образуется поступательно за счёт движения поршня и клеточный

материал забирается прерывисто, это приводит к забору значительного количества элементов крови из-за повышенной васкуляризации ЩЖ при МУЗ. В результате исследования было получено большое количество заключений категории Bethesda 1 и Bethesda 3, что объясняется избыточным наличием элементов крови в цитологическом материале или недостаточным количеством клеток для постановки точного диагноза.

После проведенного ТАБ пациенты находились в отделении с приложенной пузырь со льдом в течении 30 минут. По истечению времени проводилось повторное УЗИ, среди которого осложнений, связанных с проведением процедуры не выявлено, что позволило провести повторное исследование с помощью v-ТАБ (табл. 2).

Забор цитологического материала происходил значительно легче, поскольку при использовании v-ТАБ разряжение в шприце образуется с помощью аппарата, которое фиксируется на постоянном уровне, что исключало необходимость поступательных движений иглы, и возможность отклонения иглы от зоны интереса. Кроме того, данная особенность уменьшала количество элементов крови в биоптате, так как выбирались зоны интереса с минимальными показателями кровотока или его отсутствием при мультипараметрическом УЗИ.

При сравнительном анализе цитологических результатов, полученных при помощи v-ТАБ и ТАБ наблюдается снижение получения результа-

Таблица 2

**Результаты цитологического заключения по классификации Bethesda 2009 после проведения ТАБ и v-ТАБ.**

Категория	Количество пациентов после ТАБ	Количество пациентов после v - ТАБ
Bethesda 1	14 (17,3%)	5 (6,2%)
Bethesda 2	19 (23,5%)	25 (30,9%)
Bethesda 3	37 (45,7%)	29 (35,8%)
Bethesda 4	8 (9,8%)	12 (14,8%)
Bethesda 5	2 (2,5 %)	8 (9,8 %)
Bethesda 6	1 (1,2%)	2 (2,5%)

тов категории Bethesda 1 и Bethesda 3 (табл. 2), что влияет на дальнейшую лечебную тактику у пациентов. Также увеличилась частота выявления злокачественного компонента в цитологическом материале, что совершенно меняет тактику лечения и наблюдения за данной группой пациентов.

Наибольший интерес составили пациенты категории Bethesda 3, поскольку 6 пациентам (7,4%) была выполнена гемитериоидэктомия, первичные показания которой ставились по клиническим показаниям (большой объем ЩЖ), но перед выполнением операции пациентам была выполнена v-ТАБ, при цитологическом исследовании которого у 4 пациентов (4,9%) выявлена фолликулярная неоплазия (Bethesda 4), что стало причиной выбора стороны проведения оперативного вмешательства. На послеоперационном гистологическом исследовании у 2 пациентов (2,5%) была выявлена микрокарцинома в узловом образовании.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узлового зоба у взрослых ТАБ ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию ЩЖ. Поданным многочисленных исследований чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70-98% (в среднем около 80%), а специфичность — 70-100% (в среднем 92%). В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные аспираты) [11].

Кроме того, Gandolfi P., Frisina A., Raffa M., указывают на то, что МУЗ не следует рассматривать как показатель вероятного доброкачественного течения заболевания. Проведенный ретроспективный анализ 81 пациента, прооперированных по поводу МУЗ показывает, что у 13,7%

пациентов, при окончательном гистопатологическом исследовании было отмечено наличие карциномы [7].

Botrugno I., Lovisetto F., Cobianchi L. описывают обнаружение 41 случая случайной карциномы ЩЖ из 462 пациентов, которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия при МУЗ [8].

Таким образом ТАБ узловых образований является основным цитологическим методом ранней верификации патологии ЩЖ, но информативность метода находится в достаточно большом диапазоне погрешности, в связи с этим появляется желание усовершенствования существующей методики. v-ТАБ способствует избавлению от ряда недостатков по сравнению с ТАБ выполняемыми шприцами типа LUER, тем самым повышая информативность цитологического заключения, что влияет на дальнейшую лечебную тактику пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Выполнение v-ТАБ способствует повышению качества забора клеточного материала, что влияет на информативность цитологического исследования узлов ЩЖ, а также позволяет индивидуализировать выполнения процедуры в зависимости от результата мультипараметрического УЗИ.

2. v-ТАБ способствует ранней верификации рака ЩЖ у пациентов с МУЗ, тогда как другие неинвазивные методики могут иметь затруднения за счёт особенности расположения узлов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борсуков А. В., Шолохов В. Н. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике: Практическое руководство. – 2009.

2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба. Эндокринная хирургия. 2014;8(3):5-13.
4. Сенча А. Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М.: МЕДпресс-информ; 2019.
5. Александров Ю. К., Могутов М. С., Патрунов Ю. Н., Сенча, А. Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. Москва: Издательство «Медицина», 2005.
6. Brito J. P., Yarur A. J., Prokop L. J., McIver B., Murad, M. H., Montori, V. M. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013; 23(4): 449-455.
7. Gandolfi P., Frisina A., Raffa M., Renda F., Rocchetti O., Ruggeri C., Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed*. 2004 Aug;75(2):114-7.
8. Yildirim Simsir I., Cetinkalp S., Kabalak T.: Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract* 2020; 29:1-5. doi: 10.1159/000503575
9. Botrugno I., Lovisetto F., Cobiانchi L. Incidental carcinoma in multinodular goiter: risk factors. *The American Surgeon*. 2011 Nov;77(11):1553-1558.
10. Борсуков А. В., Амосов В. И. Ультразвуковая эластография: как делать правильно. Смоленск; 2018.
11. 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. *Эндокринная хирургия*, 2016;1(10):5-12. doi: 10.14341/serg201615-12
12. Воробьев С. Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Коста, 2014.
13. Cibas E., Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217-222. doi:10.1016/j.jasc.2017.09.002
14. Tessler F., Middleton W., Grant E. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology*. 2018;287(3):1082-1082. doi:10.1148/radiol.2018184008
1. Borsukov A. V., Sholokhov V. N. Minimally invasive technologies under ultrasound navigation in modern clinical practice: Practical guide. Smolensk; 2009:28-33 (In Russ).
2. Russian clinical recommendations. *Endocrinology*. Ed. by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ).
3. Beltsevich D. G., Vanushko V. E., Melnichenko G. A., Rumyantsev 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.
4. Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex. Springer Nature AG, 2019. doi:10.1007/978-3-030-14451-7\_11.
5. Alexandrov Yu. K., Mogutov M. S., Patruncov Yu. N., Sencha A. N. Minimally invasive surgery of the thyroid gland. Moscow: Publishing house «Medicine», 2005. (In Russ).
6. Brito J. P., Yarur A. J., Prokop, L. J., McIver B., Murad M. H., Montori V. M. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013; 23(4):449-455.
7. Gandolfi P P, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed*. 2004 Aug;75(2):114-7.
8. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract* 2020; 29:1-5. doi: 10.1159/000503575.
9. Botrugno I, Lovisetto F, Cobiанchi L. Incidental carcinoma in multinodular goiter: risk factors. *The American Surgeon*. 2011 Nov;77(11):1553-1558.
10. Borsukov A.V., Amosov V. I. Ultrasound elastography: how to do it correctly. Smolensk, 2018. (In Russ).
11. 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.
12. Vorobyov S. L. Morphological diagnosis of thyroid diseases. St. Petersburg: Costa, 2014. (In Russ).
13. Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217-222. doi:10.1016/j.jasc.2017.09.002.
14. Tessler F., Middleton W., Grant E. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology*. 2018;287(3):1082-1082. doi:10.1148/radiol.2018184008

## REFERENCES

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Бритвин Т. А., Мотренко А. Ю., Иловайская И. А., Гуревич Л. Е.

ГБУЗ МО МОНИКИ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Для корреспонденции:** Мотренко Анна Юрьевна, младший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация. E-mail: annetae.let@gmail.com

**For correspondence:** Anna Yu. Motrenko, 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russia. E-mail: annetae.let@gmail.com

### Information about authors:

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

Мотренко А. Ю., <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>

Иловайская И. А., <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

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

### РЕЗЮМЕ

Феохромоцитома – нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоафинных клеток, продуцирующая катехоламины. Согласно 4 изданию классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов (2017), все феохромоцитомы относят к злокачественным опухолям (ICD-O code 8700/3). В настоящее время, для оценки прогноза феохромоцитомы используются две шкалы: PASS и GAPP, позволяющие оценить потенциал злокачественности. Однако, в литературе нет однозначных данных о значимости клинических и лабораторных предикторов агрессивности феохромоцитомы. Цель исследования — изучить корреляционные связи между шкалами PASS, GAPP, а также клиническими данными и результатами лабораторно-инструментального обследования пациентов с верифицированным диагнозом феохромоцитомы. Материал и методы. По данным настоящего пилотного ретроспективного исследования, был проведен анализ данных 27 больных феохромоцитомой (16 женщин, 11 мужчин) в возрасте 22-73 лет (медиана 51 год), прооперированных за период с 2016 по 2021 гг. Анализ суточной мочи на свободные метанефрины определялся методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с добавлением консервантов. Расположение и размеры феохромоцитомы оценивались по данным МСКТ с определением нативной плотностью НУ. Иммуногистохимическое исследование было выполнено с антителами к хромогранину А, синаптофизину, Ki-67, с последующей оценкой потенциала злокачественности при помощи шкал PASS и GAPP. Результаты. Была выявлена сильная положительная корреляция между шкалами PASS и GAPP ( $r=0,720$ ), которая является статистически значимой ( $p<0,01$ ). Обе шкалы имеют статистически значимую положительную корреляцию средней силы с размером опухоли (PASS:  $r=0,382/p=0,049$ ; GAPP:  $r=0,403/p=0,037$ ). Не выявлены корреляции данных шкал с полом и возрастом пациентов, а также секреторной активностью опухоли. Заключение. Установлена прямая корреляционная зависимость шкал PASS и GAPP с размером опухоли. Не обнаружено корреляционной связи шкал PASS и GAPP с полом, возрастом и функциональной активностью опухоли.

**Ключевые слова:** феохромоцитома; иммуногистохимическое исследование; PASS; GAPP.

### CLINICAL-AND-LAB AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF PHEOCHROMOCYTOMA PROGRESSION

Motrenko A., Britvin T., Ilovaykaya I., Gurevich L.

Moscow Regional Research and Clinical Institute 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

### SUMMARY

Currently, two scales are used to assess the prognosis of pheochromocytoma: PASS and GAPP, which assess the potential for malignancy. The aim of the study was to study the correlations between the PASS and GAPP scales, as well as clinical data and the results of laboratory and instrumental examination of patients with a verified diagnosis of pheochromocytoma. Material and methods. According to the data of this pilot retrospective study, data were analyzed from 27 patients with pheochromocytoma (16 women, 11 men) aged 22-73 years (median 51 years), who were operated during 2016-2021. 24-hour urine analysis for free metanephrines was determined by liquid chromatography with tandem mass spectrometry with the preservative addition. The location and size of the pheochromocytoma was assessed by MSCT data with the determination of the native HU density. An immunohistochemical study was performed with antibodies to chromogranin A, synaptophysin, Ki-67, followed by an assessment of the potential for malignancy using the PASS and GAPP scales. Results. There was a strong positive correlation between the PASS and GAPP scales ( $r=0.720$ ), which is statistically significant ( $p<0.01$ ). Both scales have a statistically significant positive correlation of mean strength with tumor size (PASS:  $r=0.382/p=0.049$ ; GAPP:  $r=0.403/p=0.037$ ). Correlation of these scales with the gender and age of patients, as well as the secretory activity of the tumor, was not revealed. Conclusion. A direct correlation was established between the PASS and GAPP scales and the size of the tumor. No correlation was found between the PASS and GAPP scales with gender, age, and functional activity of tumors.

**Keywords:** pheochromocytoma; immunohistochemistry; PASS; GAPP.

**Введение.** Феохромоцитома (ФХЦ) – нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин) [1; 2]. Ежегодная заболеваемость в общей популяции составляет 8 случаев на 1 000 000 в год [1; 3; 4]. Среди пациентов с гипертонией Феохромоцитома выявляется с частотой 0,2 – 0,6% [1]. Средний возраст постановки диагноза приходится на 40-50 лет в общей популяции [1; 5].

Согласно третьему изданию классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов 2004 года, ФХЦ подразделяли на злокачественные или доброкачественные, на основе выявления метастатического поражения. В популяции они составляли примерно 10% от общего числа прооперированных пациентов [3; 5]. Однако, уже в 2011 году, по данным клинического исследования М. Ayala-Ramirez и соавт. [6], у 15–17% пациентов развивалось метастатическое поражение. Примерно у 11–31% этих пациентов, метастазы присутствуют при первоначальном диагнозе [6].

С 2017 года, по данным 4 издания классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов, все ФХЦ относят к злокачественным опухолям (ICD-O code 8700/3) на основании того, что они могут обладать метастатическим потенциалом [7; 8]. Новые клинические рекомендации Нейроэндокринных опухолей (2020г) не меняют позицию ВОЗ, и относят ФХЦ к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности [9], однако определенного алгоритма ведения данных пациентов еще не представлено.

В настоящее время, для оценки прогноза прогрессирования ФХЦ наиболее широко используются две шкалы: PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) и GAPP (Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma) [5; 10; 11]. Первая была предложена в 2002 году L. Thompson и характеризует потенциальную злокачественность ФХЦ, вторая – N. Kimura и соавт (2014), которая дает возможность оценить тип дифференцировки с последующей оценкой возможного метастазирования и продолжительности жизни. Определение потенциала злокачественности ФХЦ по предложенным шкалам позволяет прогнозировать риск диссеминации процесса и отдаленные результаты [4; 9]. Однако, в литературе нет однозначных данных о значимости клинических и лабораторных предикторах агрессивности ФХЦ.

**Цель исследования:** изучить корреляционные связи между шкалами PASS, GAPP, а также клиническими данными и результатами лабораторно-инструментального обследования пациентов с верифицированным диагнозом ФХЦ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По данным настоящего пилотного ретроспективного исследования, был проведен анализ данных 27 больных ФХЦ (16 женщин, 11 мужчин) в возрасте 22-73 лет (медиана возраста 51 лет), прооперированных в ГБУЗ МО МОНИКИ за период с 2016 по 2021 гг.

Анализ суточной мочи на свободные метанефрины определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с добавлением консервантом, референсные значения составили: метанефрины менее 320 мкг/сут, норметанефрины менее 390 мкг/сут.

Расположение и размеры ФХЦ оценивался по данным МСКТ с определением нативной плотностью HU.

Было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину, с определением индекса пролиферации Ki-67, и последующая оценка потенциала злокачественности при помощи шкал PASS и GAPP:

PASS более 4 баллов – высокая вероятность рецидива, GAPP 0-2 балла высокодифференцированный тип, 3-6 баллов умеренно дифференцированный тип, 7-10 баллов низкодифференцированный тип.

Проведен корреляционный анализ шкал PASS и GAPP с клиническими маркерами (пол, возраст), с размером, нативной плотностью опухоли, а также уровнем свободных метанефринов и норметанефринов в суточной моче для определения возможных маркеров потенциала злокачественности ФХЦ.

Работа является фрагментом диссертационного исследования на тему «Роль клинических, лабораторных и морфологических факторов в оценке рисков прогрессирования феохромоцитомы», одобренного Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского (протокол заседания ННКЭ №3 от 11.02.2021г), и выполнялась в соответствии с НИР №3.39 «Совершенствование диагностики, хирургического и комбинированного лечения опухолей надпочечников» в рамках госзадания по разделу «Наука» (2020-2024 гг).

Все расчеты и графическое оформление полученных результатов выполнены в пакете статистического анализа IBM SPSS Statistics Trial. Математическая обработка данных производилась с использованием следующих методов статистики: непараметрического критерия (Метод Спирмена для корреляционного анализа количественных переменных). Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез (p) считается равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 23 пациентов было выявлено сочетанное повышение метанефринов и норметанефринов, у 2х пациентов отмечено повышение концентрации только метанефринов, еще у 2х других – только норметанефринов. Уровень метанефрина у обследованных пациентов отмечался в диапазоне от 6,8 до 5916 мкг/сут (медиана 842,2 мкг/сут), норметанефрина от 28,8 до 4776 мкг/сут (медиана 1273 мкг/сут). Преимущественно ФХЦ располагалась в правом надпочечнике (17

правый, 10 левый). Медиана размера ФХЦ составила 50 мм (17 мм – минимальный размер, 180 мм – максимальный). Нативная плотность варьировала в диапазоне от +11HU до +160 HU (медиана +34 HU).

Количество баллов по шкале PASS варьировало от 0 до 12, медиана 3 балла, у 13/27 пациентов было  $\geq 4$  баллов. Количество баллов по шкале GAPP колебалось от 1 до 8, 0-2 балла 13/27, 3-6 баллов 13/27, 7-10 баллов 1/27. Результат анализа представлен в таблице 1.

Таблица 1

## Корреляционный анализ данных

			Ki-67	PASS	GAPP
Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	Ki-67	Коэффициент корреляции (R)	1,000	-0,006	0,435*
		значение p	.	0,975	0,023
		N	27	27	27
	PASS	Коэффициент корреляции (R)	-0,006	1,000	0,720**
		значение p	0,975	.	0,000
		N	27	27	27
	GAPP	Коэффициент корреляции (R)	0,435*	0,720**	1,000
		значение p	0,023	0,000	.
		N	27	27	27
	Максимальный размер образования (в мм)	Коэффициент корреляции (R)	0,185	0,382*	0,403*
		значение p	0,357	0,049	0,037
		N	27	27	27
	Нативная плотность (HU)	Коэффициент корреляции (R)	-0,165	-0,118	-0,238
		значение p	0,411	0,558	0,232
		N	27	27	27
	Свободные метанефрины (мкг/сут)	Коэффициент корреляции (R)	-0,021	-0,069	-0,216
		значение p	0,919	0,731	0,279
		N	27	27	27
	Свободные норметанефрины (мкг/сут)	Коэффициент корреляции (R)	0,258	0,042	0,086
		значение p	0,195	0,835	0,670
		N	27	27	27
Пол	Коэффициент корреляции (R)	-0,202	-0,201	-0,201	
	значение p	0,312	0,314	0,315	
	N	27	27	27	

Продолжение таблицы 1

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	Возраст		-0,374	-0,089	-0,380
		значение p	0,055	0,660	0,050
		N	27	27	27

**Примечания:** \* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя) \*\* Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя)

Была выявлена сильная положительная корреляция между шкалами PASS и GAPP ( $r=0,720$ ), которая является статистически значимой ( $p < 0,01$ ) (Таблица 1). Однако, шкала GAPP ассоциирована с индексом пролиферации Ki-67 ( $r=0,435$ ;  $p=0,023$ ), что нет у шкалы PASS ( $r=0,006$ ;  $p=0,975$ ). Обе шкалы имеют статистически значимую положительную корреляцию средней силы с размером опухоли (PASS:  $r = 0,382$ /  $p = 0,049$ ; GAPP:  $r=0,403$ / $p=0,037$ ). В обоих случаях секреторная активность не имеет принципиального значения. Не выявлена корреляция между шкалами PASS и GAPP с полом и возрастом.

**Обсуждение.** По результатам проведенного нами исследования, можно судить о том, что шкалы GAPP и PASS в значительной степени соответствуют друг другу. Выявлена прямая взаимозависимость обеих шкал с размерами опухолевого образования. В литературе нет достоверных данных о том, что размеры опухолевого образования являются предиктором агрессивности течения ФХЦ. В нашем исследовании шкалы PASS и GAPP коррелировали с объемом опухоли, поэтому размер опухоли может быть возможным клиническим предиктором прогрессирования ФХЦ.

Секреторная активность опухоли являлась маркером диагностики ФХЦ, но не имела корреляции со шкалами PASS и GAPP. Пол и возраст пациента, также не являлись предикторами морфологических особенностей ФХЦ. Мы можем судить о преобладании пациентов женского пола в нашей выборке, что подтверждается данными литературы [1; 3; 5].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена прямая корреляционная зависимость шкал PASS и GAPP с размером опухоли. Не обнаружено корреляционной связи шкал PASS и GAPP с полом, возрастом и функциональной активностью опухоли. Размер опухоли, но не её секреторная активность, может быть клиническим маркером морфологических свойств ФХЦ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность к.м.н. Воронковой Ие Александровне за

оказанную помощь при выполнении данного исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15-33 doi: 10.14341/serg201531533.
2. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma – an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatric Nephrology*. 2020 Apr 1;35(4):581-94. doi: 10.1007/s00467-018-4181-2
3. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, Tamhane S, Bancos I. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 Sep 1;102(9):3296–305. doi: 10.1210/jc.2017-00992
4. Corssmit EPM, Snel M, Kapiteijn E. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: Management options. *Current Opinion in Oncology*. 2020 Jan 1;32(1):20–6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000589
5. Jasim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2020. doi: 10.1016/j.beem.2019.101354
6. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote G, J, Perrier N, Phan A, Patel S, Waguespack S, Jimenez S. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: Primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Mar;96(3):717–25. doi: 10.1210/jc.2010-1946
7. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Edited by Lloyd R V, Osamura R Y, Klöppel G, Rosai J. 2017, 161-178.
8. Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Vol. 28, *Endocrine Pathology*.

Humana Press Inc.; 2017. p. 213–27. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5

9. НЭО (Клинические рекомендации), 2020:18-28. Доступно по <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/neo.pdf>. Ссылка активна 07.08.2021

10. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M, and The Pheochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*. 2014 Jun;21(3):405–14. doi: 10.1530/ERC-13-0494

11. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. 2002. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002

## REFERENCES

1. Melnichenko G. A., Troshina Ye. A., Beltsevich D. G., Kuznetsov N. S., Yukina M. Yu. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of pheochromocytoma/paraganglioma. *Endocrine surgery*. 2015;9(3):15-33 doi: 10.14341/serg201531533.

2. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma – an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatric Nephrology*. 2020 Apr 1;35(4):581-94. doi: 10.1007/s00467-018-4181-2

3. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, Tamhane S, Bancos I. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 Sep 1;102(9):3296–305. doi: 10.1210/jc.2017-00992

4. Corssmit EPM, Snel M, Kapiteijn E. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: Management options. *Current Opinion in*

*Oncology*. 2020 Jan 1;32(1):20–6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000589

5. Jasim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2020. doi: 10.1016/j.beem.2019.101354

6. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote G, J, Perrier N, Phan A, Patel S, Waguespack S, Jimenez S. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: Primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Mar;96(3):717–25. doi: 10.1210/jc.2010-1946

7. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Edited by Lloyd R V, Osamura R Y, Klöppel G, Rosai J. 2017, 161-178.

8. Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Vol. 28, *Endocrine Pathology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 213–27. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5

9. NET (Clinical guidelines), 2020:18-28. Available at <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/neo.pdf>. Active 07.08.2021

10. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M, and The Pheochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*. 2014 Jun;21(3):405–14. doi: 10.1530/ERC-13-0494

11. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. 2002. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Бутырский А. Г., Голубинская Е. П., Михайличенко В. Ю., Филоненко Т. Г., Бутырская И. Б.,  
Бобков О. В., Скоромный А. Н.

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского*

**Для корреспонденции:** Бутырский Александр Геннадьевич, к.мед.н., доцент кафедры общей хирургии МА имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, РФ, 295006, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия 5/7, e-mail: albut@rambler.ru

**For correspondence:** Aleksandr G. Butyrskii, MD, PhD, Associate-professor of the Department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, 295006, Simferopol, Russia, e-mail: albut@rambler.ru

### Information about authors:

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

Голубинская Е. П., <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

Михайличенко В. Ю., <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Филоненко Т. Г., <https://orcid.org/0000-0002-4674-7391>

Бутырская И. Б., <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

Бобков О. В., <http://orcid.org/0000-0003-2501-0870>

Скоромный А. Н., <http://orcid.org/0000-0002-9409-0355>

### РЕЗЮМЕ

Цель работы – анализ частоты цитогистологических и серологических данных при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). Проведено ретроспективное исследование, в которое включено в общей сложности 36 пациентов с солитарными узлами щитовидной железы и со смешанным диффузным зобом, на ТАПБ был выявлен АИТ. У 8 человек результат был подтвержден послеоперационным гистологическим исследованием. Результаты. Большинство пациентов в нашем исследовании составляли женщины среднего возраста. Наиболее частыми цитологическими признаками в исследовании были наличие лимфоидных агрегатов и лимфоцитарная инфильтрация среди фолликулярных клеток и изменение клеток Гюртля наряду с другими более редкими изменениями, такими как эозинофильная инфильтрация, наличие эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, наблюдаемыми в единичных случаях. Профиль антител был доступен только в 61% случаев, из которых 73% показали повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе. Заключение. АИТ более характерен для женщин, чаще встречается в средней возрастной группе. На начальных стадиях и при заболеваниях с легкой формой результаты серологического исследования (АТПО, АТТГ) не являются надежным маркером из-за значительных отклонений. ТАПБ может точно диагностировать АИТ у неясных пациентов.

Лимфоцитарные инфильтраты в фоновом режиме и внутри скоплений фолликулярных клеток, изменение клеток Гюртля являются патогномоничными признаками АИТ. При наличии большого количества коллоида, анизонуклеоза и упомянутых клеток Гюртля-Ашкенази в цитологических мазках следует осторожно интерпретировать диагноз, чтобы уменьшить риск диагностических ошибок.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, цитология, гистология, иммунологические исследования.

### MORPHOLOGICAL AND SEROLOGICAL COMPARISONS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Butyrskii A. G., Golubinskaia Ye. P., Mikhaylichenko V. Yu., Filonenko T. G., Butyrskaiia I. B., Bobkov O. V.,  
Skoromny A. N.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky CFU*

### SUMMARY

The goal: to analyze the frequency of cytohistological and serological data in autoimmune thyroiditis (AIT). A retrospective study was carried out, which included 36 patients with solitary thyroid nodules and mixed goiter; AIT was detected on TAPB. In 8 patients the result was confirmed by postoperative histological research. Results. Most of the patients in our study were middle-aged women. The most common cytological signs in the study were the presence of lymphoid aggregates and lymphocytic infiltration among follicular cells and changes in Hürthl cells, along with other more rare changes such as eosinophilic infiltration, the presence of epithelioid and multinucleated giant cells, observed in isolated cases. An antibody profile was available only in 61% of cases, of which 73% showed increased titers of antibodies to thyroid peroxidase. Conclusion. AIT is more typical for women, more common in the middle age group. At the initial stages and in disease of a mild form, the results of serological tests (ATPO, ATTH) are not a reliable marker due to significant deviations. FNAB can accurately diagnose AIT in the most obscure patients.

Lymphocytic infiltrates in the background and inside the clusters of follicular cells, changes in Hürthl cells are pathognomonic signs of AIT. In the presence of a large amount of colloid, anisonucleosis and numerous Hürthl-Ashkenazi cells in cytological smears, the diagnosis should be interpreted carefully in order to reduce the risk of diagnostic mistakes.

**Ключевые слова:** autoimmune thyroiditis, cytology, histology, immunological searches

**Введение.** Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ) с аутоиммунным механизмом развития, при котором в результате длительной прогрессирующей лимфоидной инфильтрации имеет место длительно текущая деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз. Уровень заболеваемости АИТ в настоящее время растет, что связано с бесконтрольным потреблением йода и, как предполагается, в 10-15 раз чаще встречается у женщин среднего возраста в возрасте 30-50 лет. АИТ встречается у 3-5 % населения [1]. Частота манифестированных форм заболевания составляет 1% [2]. Женщины болеют АИТ в 4-8 раз чаще, чем мужчины [3]. Такую разницу связывают с наличием второй X-хромосомы и гормональными особенностями женщин [4]. Чаще болезнь выявляется у женщин после 60 лет — частота в популяции 6-11% [5].

Цель — проанализировать частоту совпадения цитологических и гистологических данных при АИТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

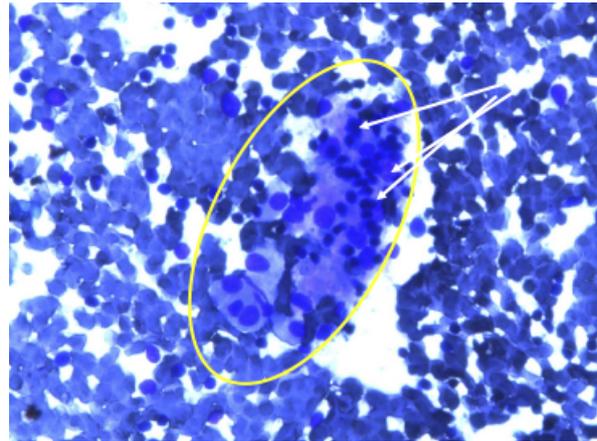
Проведено ретроспективное исследование, в которое включено в общей сложности 36 пациентов с солитарными узлами ЩЖ и со смешанным зобом, на тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией (ТАПБ) был выявлен АИТ. Женщин было 29 (80,5%), мужчин 7 (19,5%) в возрасте от 35 до 65 лет. ТАПБ выполнялась под контролем УЗИ. Мазки сушили и окрашивали азур-эозином по Романовскому. Гистологические препараты готовились и окрашивались гематоксилином и эозином по стандартным методикам [6]. Анализ препаратов и запись цифровых изображений проводили на микроскопе OLYMPUS CX41, оборудованном цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z при увеличении объектива 40× (числовая апертура – 0,65; рабочее расстояние – 0,6 мм).

Серологические исследования (содержание антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО), антител к тиреоглобулину (АТТГ)) проводились в различных сертифицированных лабораториях РК.

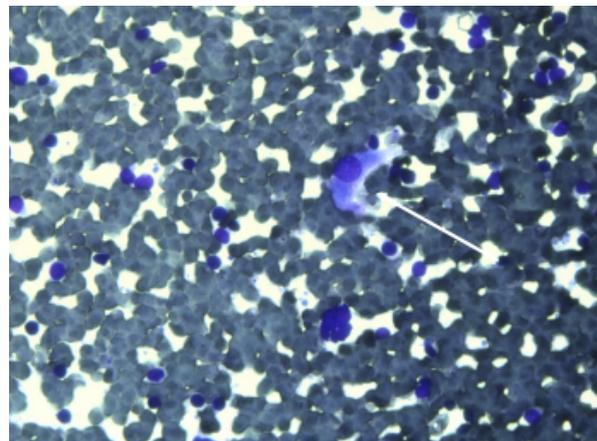
#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наиболее характерных цитологических характеристик АИТ выделены следующие: лимфоидные агрегаты, изменения клеток Гюртля, анизонуклеоз фолликулярных клеток, формирование гранулем, наличие эозинофилов, плазматических клеток, бороздок на ядрах и ядерные слепки, а также скудость коллоидного материала (они представлены на рисунках 1-6).

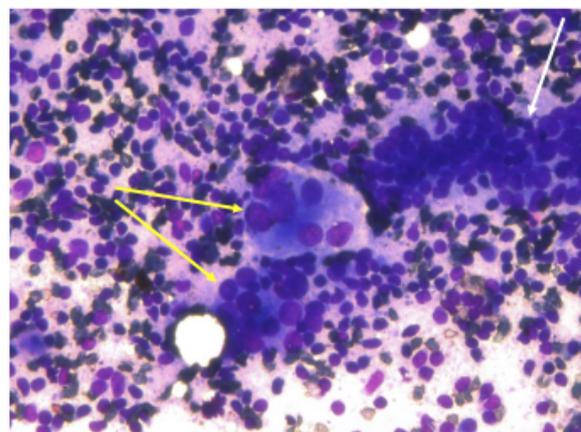
Результаты серологических исследований были доступны у 22 человек (61%), при этом по-



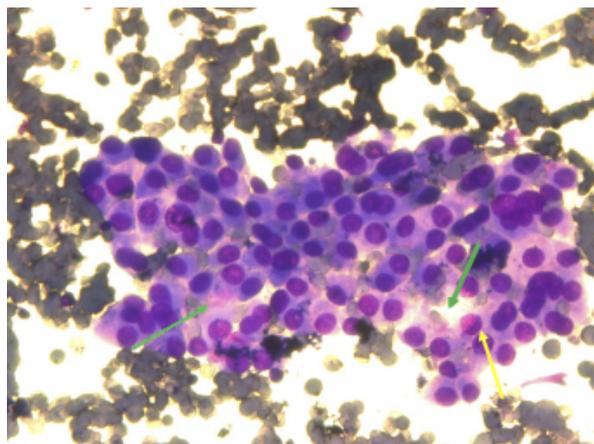
**Рис.1.** Скопления тироцитов (внутри желтого овала) с В-клеточной трансформацией, умеренно выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, интраэпителиальной инфильтрацией малыми лимфоцитами (стрелка). Ув. 40x10.



**Рис. 2.** На фоне форменных элементов крови с умеренным количеством малых лимфоцитов – клетки уплощенного эпителия (плоскоклеточная метаплазия) (белая стрелка). Ув.40x10.



**Рис.3.** Кластер тироцитов (белая стрелка) и многоядерные эпителиоидные клетки (желтая стрелка) на фоне гетерогенной лимфоидной популяции. Ув.40x10.



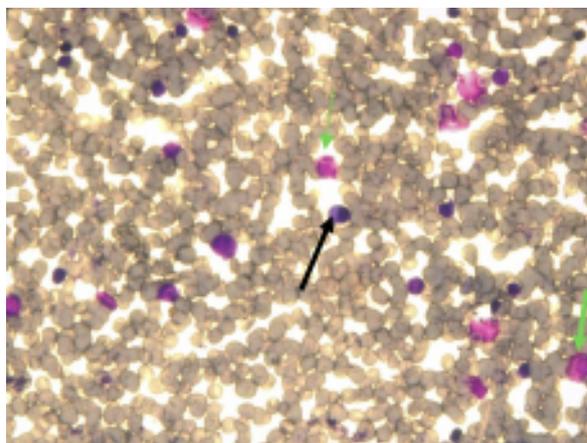
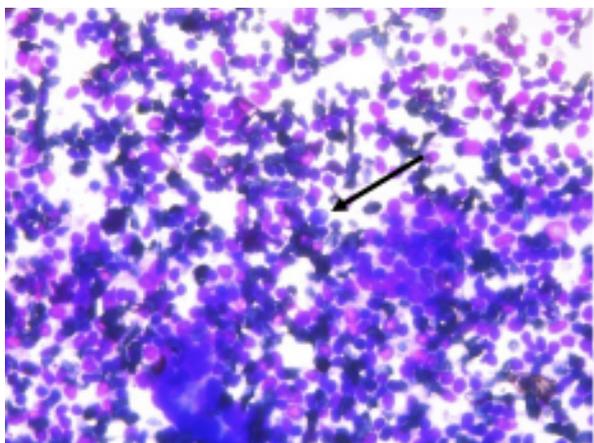
**Рис.4.** Монослойное скопление В-клеток с укрупненными, округлыми не нагромождающимися ядрами, пламенеющей цитоплазмой (зеленая стрелка). Единичные внутриядерные борозды (желтая стрелка). Ув.40х10.

вышенный титр АТПО/АТТГ был отмечен только у 16 пациентов (73%). Таким образом, полученные данные показывают, что распространенность АИТ на ТАПБ значительно выше, чем при серологической диагностике.

Из обследованных больных по различным показаниям были прооперированы 8, у всех при послеоперационном патогистологическом исследовании был верифицирован АИТ (22%). Типичные изменения при АИТ представлены на рисунках 6-8.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Цитологическое исследование биоптата после ТАПБ является одним из убедительных средств в диагностике АИТ в сочетании с клиническими деталями, результатами биохимических тестов, серологическими исследованиями и УЗ методами.



**Рис.5** Гетерогенная лимфоидная популяция с единичными плазмочитами (черная стрелка), эозинофилами (зеленая стрелка). Ув. 40х10х.

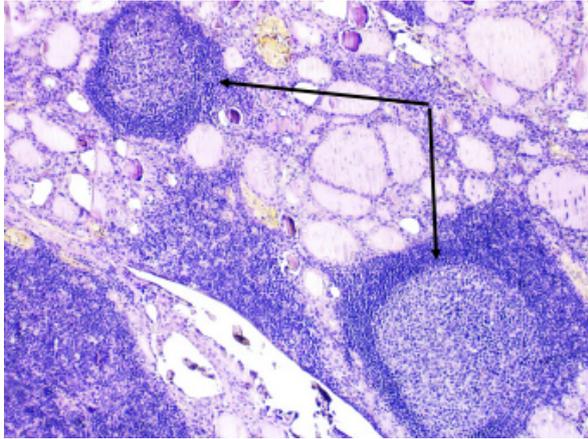
Таблица 1

**Частота цитологических признаков у больных с АИТ**

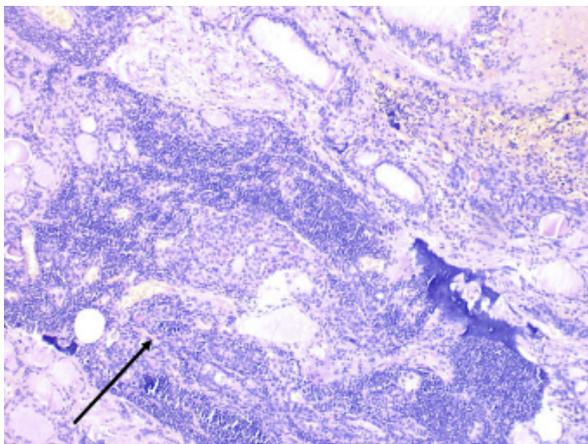
Цитологические признаки	Частота (абс./отн.)
Лимфоидные агрегаты	34/94
Измененные клетки Гюртля	27/75
Анизоцитоз/анизонуклеоз фолликулярных клеток	11/31
Формирование гранулем	10/28
Наличие эозинофилов, плазматических клеток	13/36
Наличие бороздок на ядрах и ядерные слепки	2/6
Скудный коллоид	14/39
Наличие многоклеточных гигантских клеток	5/14

Н. А. Петунина и Г. А. Герасимов [7] типичным патогистологическим признаком АИТ считают локальную/распространенную инфильтрацию

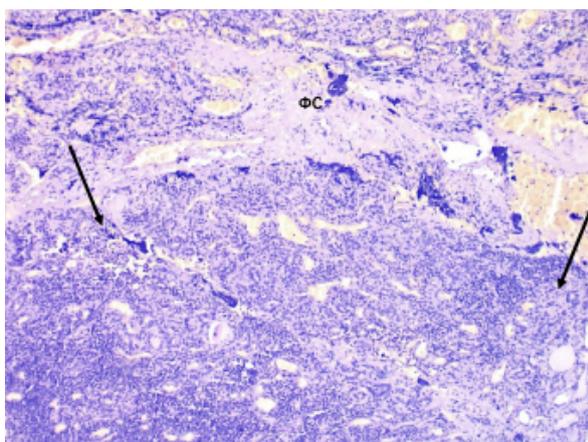
ЩЖ лимфоцитами, очаги которой состоят из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Лимфоциты не просто контактируют с фоллику-



**Рис.6. Выраженная лимфоидная инфильтрация с наличием лимфоидных фолликулов с расширенными герминативными центрами (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.10x10.**



**Рис. 7. Участки В-клеточной пролиферации, окруженные валом из лимфоидных клеток (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.10x10.**



**Рис. 8. Участки фиброзной трансформации стромы (ФС). Ткань щитовидной железы микрофолликулярного и паренхиматозного строения (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.10x10.**

лами, но и пенетрируют в цитоплазму ацинарных клеток, что не наблюдается в нормальной ЩЖ. Характерным является также наличие немногочисленных больших оксифильных клеток Гюртля.

М. Э. Бронштейн [8] при цитологическом исследовании разграничивает морфологические варианты АИТ: классический, лимфоматозный и фиброзный, каждый из которых имеет свою довольно специфическую картину. В основе разграничения вариантов лежат такие признаки, как соотношение количества клеток и коллоида, состав клеток, их ядерно-цитоплазматические соотношения и характеристики, наличие стромальных элементов.

Интересные данные представляет Г. Д. Джикаев [9]: частота АИТ растет, за последние 6 лет частота его увеличилась вдвое. АИТ встречался в 7 раз чаще у женщин, что совпадает с нашими данными. Еще один очень интересный нюанс: наличие скрытой тиреоидной патологии в отмечено в 35% случаев. Автор выделяет диффузные и узловые формы АИТ, что соответствует клиническим результатам обследования. При исследовании обнаружено, что диффузная форма АИТ характеризуется выраженной атрофией паренхимы ЩЖ и лимфоплазмноклеточной инфильтрацией. Узловая форма АИТ характеризуется наличием узловой инфильтрации с нечетко выраженной капсулой, пролиферацией эпителия на фоне атрофических и склеротических изменений.

А. А. Юхновец [10] пишет, что при ТАПБ ЩЖ определяются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация, соотношение лимфоцитов с мелкими и крупными ядрами снижено; обнаруживаются многочисленные лимфоидные клетки разной степени зрелости, плазмциты, В-клетки (разрозненные, иногда разнообразного строения), небольшое число клеток фолликулярного эпителия, элементы фиброзной ткани.

Н. А. Петунина и Г. А. Герасимов [7] отмечают высоко достоверную корреляцию между уровнем клеточно-поверхностных антител и антител к ТПО. Частота антител при АИТ составляет 70-95% (АТТГ – 70%, АТПО – 95%), что обуславливает необходимость одновременного определения АТТГ и АТПО. Другие авторы считают, что при исследовании содержания в крови антитиреоидных антител наиболее важно определять АТПО. В одном из исследований было показано, что среди всех больных, позитивных по тиреоидным антителам, только АТПО определяются в 64% случаев, а только АТТГ - в 1%. Таким образом, определение обоих видов антител не прибавляет исследованию диагностической ценности [11]. Мы с этим не вполне согласны и считаем, что следует определять оба показателя.

Цитологическое исследование при АИТ богато на ошибки. При цитологическом исследовании АИТ может остаться незамеченным в мазках, в которых имеются цитологические признаки болезни Грейвса с гиперплазией и наличием объемного коллоида [12]. Выраженная гюртлеклеточная метаплазия со скудным воспалительным компонентом также может мимикрировать под гюртлеклеточную неоплазию, что может показаться еще одной ловушкой при диагностике АИТ [13].

АИТ рассматривается как фактор риска папиллярного рака ЩЖ и злокачественной лимфомы. Следовательно, необходима тщательная интерпретация АИТ, который можно лечить и предотвратить нежелательные результаты [14]. Т. Wakasa и соавторы пишут, что доброкачественные фолликулярные эпителиальные клетки при АИТ могут имитировать папиллярную карциному ЩЖ в тех случаях, когда есть редкие лимфоциты, скопление ядер, перекрытие и атипия с редкими бороздками и обрывками ядер, что должно быть поводом для повторного исследования [15].

D. Sanyal [16] делает вывод, что АИТ преобладает у женщин и характеризуется отсутствием корреляции между цитологическими данными и титрами антител в эутиреоидном состоянии.

M. Rath и соавторы [17] описали в своем исследовании диагностические аспекты АИТ. АИТ чаще встречается в возрасте от 23 до 49 лет, в 56% сопровождается гипотиреозом, у 81,81% пациентов был повышен уровень антител к ТПО, у 63% пациентов – АТТГ. Высокое соотношение лимфоидных и эпителиальных клеток наблюдалось у 78% пациентов, изменения клеток Гюртля – в 74%, образование лимфоидных фолликулов – в 54% случаев, фолликулярная атипия – в 36%, инфильтрация фолликулярных клеток лимфоцитами – в 72%, эозинофилы – в 48%, нейтрофилы – в 26%, плазматические клетки – в 18%, «вспышки пожара», гранулемы и гигантские клетки наблюдались лишь в единичных случаях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АИТ более характерен для женщин, чаще встречается в средней возрастной группе. На начальных стадиях и при заболеваниях с легкой формой результаты серологического исследования (АТПО, АТТГ) не являются надежным маркером из-за значительных отклонений. ТАПБ может точно диагностировать АИТ у клинически непонятных пациентов.

Лимфоцитарные инфильтраты в фоновом режиме и внутри скоплений тироцитов, наличие измененных клеток Гюртля являются патогномоничными признаками АИТ. При наличии сочетания большого количества коллоида, анизонуклеоза и многочисленных клеток Гюртля-Ашкенази

в цитологических мазках следует осторожно интерпретировать диагноз, чтобы уменьшить риск диагностических ошибок и не пропустить иные заболевания ЩЖ. Данные цитологического исследования ЩЖ следует сопоставлять с клиническими данными и УЗИ. Это позволяет, во-первых, оценить результаты исследования пунктатов с клинических позиций, во-вторых – понять и объяснить несовпадающие результаты клинических и цитологических исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Здор В. В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2017; 13(2): 45–56. doi: 10.14341/ket2017245-56.
2. Staii A., Mirocha S., Todorova-Koteva K., Glinberg S., Jaume J. C. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. Thyroid Research. 2010. Vol.3. no.1. P.11.
3. Рожко В. А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита. Проблемы здоровья и экологии. 2019;60(2):4-13.
4. Купина А. Д., Петров Ю. А., Шаталов А. Е. Особенности развития репродуктивных нарушений у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Современные проблемы науки и образования. 2020;1. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29424> (дата обращения: 05.04.2021).
5. Гирш Я. В., Болотская Л. А., Тарлюн А. А. Сравнительная характеристика клинко-иммунологического статуса пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и его сочетанием с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 45–50. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-45-50
6. Янин В. Л., Бондаренко О. М., Сазонова Н. А. Учебно-методическое пособие для аспирантов очной формы обучения к практическим занятиям по дисциплине «Методы исследования в цитологии и гистологии». Ханты Мансийск: Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, 2015.
7. Петунина Н. А., Герасимов Г. А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении (лекция). Проблемы эндокринологии. 1997;43(4):30-33. doi:10.14341/probl199743430-33
8. Бронштейн М. Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Про-

блемы эндокринологии. 1997;43(3):30-38. doi: 10.14341/probl10393

9. Джикаев Г. Д. Морфологические критерии диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита: Автореф. дис. ... канд. мед.н. Волгоград, 2016. Доступно по ссылке [https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/1-748-1476859041\\_dzhikaev\\_grigorij\\_davidovich.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/1-748-1476859041_dzhikaev_grigorij_davidovich.pdf). Ссылка активна 25.05.2021

10. Юхновец А. А. Диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2004; 3(3): 47-53.

11. Nordyke R. A., Gilbert F. I., Miyamoto L. A., Fleury K. A. The superiority of antimicrosomal over antithyrogobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Int Med. 1993;153(7):862-865.

12. Haberal AN, Toru S, Ozen O, Arat Z, Bilezikli B. Diagnostic pitfalls in the evaluation of fine needle aspiration cytology of the thyroid: Correlation with histopathology in 260 cases. Cytopathology. 2009;20:103-108.

13. Jayram G, Iyengar K R, Sthaneshwar P, Hayati J N. Hashimoto's thyroiditis – A Malaysian perspective. J. Cytol. 2007;24:119-124.

14. Butyrsky O. Autoimmune thyroiditis as a high-risk factor for thyroid cancer. Endocrine Abstracts (2008) 16 P679. Available at <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p679> (active 22.05.2021)

15. Wakasa. T, Shintaku. M, Tanaka. S, Yamada K, Kakudo. K. Morphological changes of follicular cells in Hashimoto's disease: A possible cause of over diagnosis in cytology. Journal of Basic and Clinical medicine. 2013;2(1):12-16.

16. Sanyal. D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: Clinical, biochemical & cytomorphologic profile: Indian J Med Res. 2014 Dec; 140(6):710–712.

17. Rathi M, Ahmad F, Budania S.K, Awasthi S, Kumar A. Dutta S. Cytomorphological Aspects of Hashimoto's Thyroiditis: Our Experience at a Tertiary Center. Clin Med Insights Pathol. 2014;7:1–5. doi: 10.4137/CPATH.S13580

## REFERENCES

1. Zdor V.V. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. Clinical and experimental thyroidology. 2017;13(2):45-56. (In Russ.) doi: 10.14341/ket2017245-56

2. Staii A., Mirocha S., Todorova-Koteva K., Glinberg S., Jaume J. C. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. Thyroid Research. 2010. Vol.3. no.1. P.11.

3. Rozhko V.A. Current State of the Autoimmune Thyroiditis Problem. Health and Ecology Issues. 2019;(2):4-13. (In Russ.).

4. Kupina A. D., Petrov Yu. A., Shatalov A. Ye. Peculiarities of reproductive disorders development in women with autoimmune thyroiditis. Modern problems of science and education. 2020;1. Available at <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29424> (active: 05.04.2021).

5. Hirsh Ya. V., Bolotskaya L. A., Tarlyun A. A. Comparative characteristics of clinical-and-immunological state of patients with autoimmune thyroiditis and and its combination with Diabetes mellitus 1 type. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 45–50. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-45-50

6. Yanin V. L., Bondarenko O. M., Sazonova N. A. The manual for postgraduate full-time students to practical classes on the subject «Methods of research in cytology and histology». Khanty-Mansiysk: Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 2015

7. Petunina N. A., Gerasimov G. A. Autoimmune thyroiditis: current understanding of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (lecture). Problems of Endocrinology. 1997;43(4):30-33. (In Russ.) doi: 10.14341/probl199743430-33

8. Bronstein M. E. Cytological diagnosis of thyroid disease. Problems of Endocrinology. 1997;43(3):30-38. (In Russ.) doi:10.14341/probl10393

9. Dzhikaev G. D. Morphological criteria of diagnostics if chronic autoimmune thyroiditis: Abstract of dissertation ... Cand. Med. Sc. Volgograd, 2016. Available at [https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/1-748-1476859041\\_dzhikaev\\_grigorij\\_davidovich.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/1-748-1476859041_dzhikaev_grigorij_davidovich.pdf). Link active 25.05.2021 (In Russ.)

10. Yukhnovets A. A. Diagnostics and treatment of autoimmune thyroiditis. Herald of Vitebsk State Medical University. 2004; 3(3): 47-53. (In Russ.)

11. Nordyke R. A., Gilbert F. I., Miyamoto L. A., Fleury K. A. The superiority of antimicrosomal over antithyrogobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Int Med. 1993;153(7):862-865.

12. Haberal AN, Toru S, Ozen O, Arat Z, Bilezikli B. Diagnostic pitfalls in the evaluation of fine needle aspiration cytology of the thyroid: Correlation with histopathology in 260 cases. Cytopathology. 2009;20:103-108.

13. Jayram G, Iyengar KR, Sthaneshwar P, Hayati JN. Hashimoto's thyroiditis – A Malaysian perspective. J. Cytol. 2007;24:119-124.

14. Butyrsky O. Autoimmune thyroiditis as a high-risk factor for thyroid cancer. Endocrine Abstracts (2008) 16 P679. Available at <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p679> (active 22.05.2021)

15. Wakasa T, Shintaku M, Tanaka S, Yamada K, Kakudo K. Morphological changes of follicular cells in Hashimoto's disease: A possible cause of over diagnosis in cytology. *Journal of Basic and Clinical medicine*. 2013;2(1):12-16.

16. Sanyal D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: Clinical, biochemical & cytomorphologic

profile: *Indian J Med Res*. 2014 Dec; 140(6):710–712.

17. Rathi M, Ahmad F, Budania S.K, Awasthi S, Kumar A. Dutta S. Cytomorphological Aspects of Hashimoto's Thyroiditis: Our Experience at a Tertiary Center. *Clin Med Insights Pathol*. 2014;7:1–5. doi: 10.4137/CPath.S13580

## МЕРЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

**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, candidate of medical Sciences, assistant of the Department of surgery, FIPO, State educational organization of higher professional education «Donetsk national medical University named after M. Gorky»

### 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>

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

Pilyugin G. G., <https://orcid.org/0000-0002-2744-1741>

### РЕЗЮМЕ

Цель: изучить возможность использования нестандартных приемов для остановки интраоперационных кровотечений при больших и гигантских доброкачественных новообразованиях щитовидной железы. Большинство вмешательств было выполнено за период с 1974 по 1984 гг., что обусловлено широким распространением данной патологии в этот период времени. В соответствии с классификацией ВОЗ (1994, 2001 гг.), доброкачественных новообразования щитовидной железы с учетом величины последних все больные имели II степень. В зависимости от величины новообразования больные были разделены на две группы: I – основная – 314 больных, у которых все размеры превышали 400 мм и II – группа сравнения – 3543 пациентов. Средний возраст больных составил  $53,8 \pm 14,7$  лет. Верификация диагноза проводилась у 2594 (73,21%) пациентов с использованием сцинтиграфии, а у 949 (26,79%) – на основании данных эхографии. 2413 (68,11%) оперативных вмешательств в группе сравнения было выполнено под местной анестезией, тогда как всем больным основной группы – под эндотрахеальным наркозом. Артериальное кровотечение имело место у 12 (3,82%) у больных I группы, причем в 7 (2,23%) случаях из верхних сосудов (верхний полюс новообразования располагался в подчелюстной области), а в 5 (1,59%) – из нижних одноименных сосудов при загрудинном расположении зоба. В группе сравнения повреждения артериальных сосудов имело место 2 (0,06%), тогда как в 2 (0,64%) случаях в основной группе ранний послеоперационный период осложнился гематомой. Использование нестандартных приемов: для остановки кровотечения («пальцевое прижатие - салфетка либо вакуум-аспирация - перевязка сосуда»), при выделении интимно расположенных анатомических структур создание «новокаиновой подушки»; изменение алгоритма вмешательства при многоузловых гигантских зобах (удаление центрально расположенного максимальных размеров узла) позволяет снизить количество интраоперационных кровотечений.

**Ключевые слова:** интраоперационное кровотечение, щитовидная железа, меры предупреждения.

## MEASURES TO PREVENT INTRAOPERATIVE BLEEDING IN LARGE AND GIANT BENIGN THYROID NEOPLASMS

Grintsov A. G., Matiytsiv A. B., Akhrameyev V. B., Grintsov G. A., Pilyugin G. G.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 83000, Donetsk, Donetsk People's Republic

### SUMMARY

Goal: to study the possibility of using non-standard techniques to stop intraoperative bleeding in large and giant benign thyroid neoplasms. Most interventions were performed from 1974 to 1984, due to the widespread spread of this pathology during this period of time. According to the WHO classification (1994, 2001), benign thyroid neoplasms, taking into account the magnitude of the latter, all patients had II degree. Depending on the size of the neoplasm, patients were divided into two groups: I - the main - 314 patients, in which all sizes exceeded 400 mm and II - the comparison group - 3543 patients. The average age of patients was  $53.8 \pm 14.7$  years. Verification of diagnosis was performed in 2,594 (73.21%) patients using scintigraphy, and in 949 (26.79%) on the basis of echography data. 2,413 (68.11%) operative interventions in the comparison group were performed under local anesthesia, whereas all patients in the main group were performed under endotracheal anesthesia. Arterial bleeding occurred in 12 (3.82%) in patients of group I, moreover, in 7 (2.23%) cases from the upper vessels (the upper pole of the neoplasm was located in the submandibular area), and in 5 (1.59%) from the lower vessels of the same name in retrosternal placement. In the comparison group, arterial vascular damage occurred 2 (0.06%),

while in 2 (0.64%) cases in the main group, the early postoperative period was complicated by hematoma. The use of non-standard techniques: to stop bleeding («finger pressing - napkin or vacuum aspiration - dressing of the vessel»), when isolating intimately located anatomical structures, creating «novocaine pillow»; change of algorithm of intervention in multi-nodule giant goiters (removal of centrally located maximum size of node) allows reducing the number of intraoperative bleeding.

**Keywords:** intraoperative bleeding, thyroid gland, preventive measures.

Увеличение количества новообразований ЩЖ до 60000-70000 на 100000 взрослого населения планеты обусловлено способностью современных методов визуализации регистрировать патологические очаги от 1 мм до 2 мм [1]. Результаты аутопсии свидетельствуют, что узловые новообразования ЩЖ имеют место почти у 50% населения, возраст которых превышает 60 лет. Большинство авторов связывает данную тенденцию с ростом метаболического синдрома, инсулинорезистентности и йод-дефицита среди населения планеты [2].

Внедрение новых альтернативных, технически очень сложных малоинвазивных (видеоассиструемая либо трансаксиллярная роботизированная тиреоидэктомия) вмешательств в хирургии ЩЖ направлено на оптимизацию лечебного и косметического результата [3]. В последнее десятилетие в странах Европы и Северной Америки отмечается тенденция к уменьшению количества классических оперативных пособий по поводу доброкачественных новообразований ЩЖ. Данный вид вмешательства достаточно технически разработан, алгоритм этапности последних в течение нескольких десятилетий не подвергался пересмотру, однако существует категория больных, у которых манипуляция сопряжена с рядом технических трудностей, а в дальнейшем – и развитием грозных осложнений. Несмотря на то, что операция выполняется преимущественно в плановом порядке частота осложнений достигает в ряде лечебных учреждений 4,2% [4]. На фоне снижения общего количества оперативных вмешательств на ЩЖ, выполненных по поводу доброкачественного зоба, процент послеоперационных осложнений достаточно велик и колеблется от 0,4% до 7,4%. Последние, как правило, могут быть разделены на две группы: общие – с частотой до 6,5% и специфические, связанные с нарушениями синтопии органов шеи, – до 12,3% [5]. К наиболее частым относятся травма возвратного нерва и деваскуляризация паращитовидных желез, а иногда и повреждение последних вплоть до полного удаления, к менее распространенным – травма трахеи и пищевода. Вышеперечисленные осложнения приводят к увеличению финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам, требуют заместительной терапии на протяжении всей жизни и в основном влияют на качество жизни [6]. Особую группу представ-

ляет интраоперационное повреждение сосудов, которое является опасным для жизни, может повлечь за собой развитие дальнейших осложнений, вплоть до смертельного исхода. Частота кровотечений в специализированных эндокринологических центрах довольно высока и составляет около 1%, достигая в ряде случаев 14,3% [7]. Величина данного показателя зависит от опыта хирурга (количества оперативных вмешательств), выполняемых хирургами в год при данной патологии. Большинство публикаций, посвященных данному осложнению, сосредоточено на анализе факторов риска, так как понимание и выявление последних позволяет снизить частоту этого серьезного осложнения. В литературе продолжается дискуссия по поводу роли пола в возникновении осложнений. Кровотечение во время оперативного пособия на ЩЖ нарушает визуализацию рядом расположенных анатомических структур, подвергая таким образом значительному риску повреждения возвратного нерва и удаления паращитовидных желез, а, в дальнейшем – к развитию гематомы с возможным сдавлением трахеи и развитием явления дыхательной недостаточности. Послеоперационная гематома встречается от 0,1% до 1,1% и диагностируется в основном в первые часы после вмешательства [9]. Надежный гемостаз в хирургии ЩЖ является залогом успешно выполненного оперативного пособия с минимальным количеством осложнений. В последнее время, наряду с традиционными методами рассечения тканей и гемостаза, при оперативных вмешательствах на органах шеи, а особенно ЩЖ, получил распространение новый класс инструментов известный как «энергетические устройства» [10]. Несмотря на то, что они вызывают повышение температуры в тканях, как и при любой форме энергии, рабочие режимы, достигаемые этими инструментами, не бывают такими же высокими, как у стандартной монополярной электрокоагуляции. Литературные данные свидетельствуют, что использование новых технологий позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, сократить время операции и сроки пребывания больного после операции, уменьшить болевой синдром в зоне вмешательства, тем самым снизить количество ранних послеоперационных осложнений [11].

Несмотря на развитие и внедрение в практическое здравоохранение новых технологий, которые позволяют минимизировать интраоперационные

осложнения, в литературе отсутствуют публикации, посвященные техническим приемам, направленным на их предупреждение, особенно при больших и гигантских доброкачественных новообразованиях ЩЖ.

Цель: изучить возможность использования нестандартных приемов для остановки интраоперационных кровотечений при больших и гигантских доброкачественных новообразованиях ЩЖ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 1974 г. по 2004 г. выполнено 3857 оперативных вмешательств на ЩЖ. В соответствии с классификацией ВОЗ (2001), доброкачественных новообразования ЩЖ с учетом величины последних все больные относились ко II степени (узлы, размер которых превышает величину дистальной фаланги большого пальца наблюдаемого пациента). В зависимости от величины новообразования больные были разделены на две группы: I – основная – 314 больных, у которых все размеры превышали 400 мм, и II – группа сравнения – 3543 пациентов. В основную группу вошли больные с величиной зоба больших размеров, которые нарушают конфигурацию шеи либо огромных размеров с клиническими проявлениями характерными для сдавления трахеи и пищевода. Нами изучались записи в истории болезни: возраст, пол, длительность заболевания, сопутствующие заболевания, данные радиоизотопного исследования либо эхографии ЩЖ. Полученные данные сопоставлялись между собой при помощи статистических методов анализа, определяли средние величины и среднее квадратичное отклонение.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ результатов оперативного лечения доброкачественных новообразований ЩЖ установил, что средний возраст больных составил  $53,8 \pm 14,7$  лет. Соотношение между мужчинами и женщинами было следующим: мужчин – 742 (19,24%), женщин – 3115 (80,76%). Верификация диагноза проводилась у 2594 (73,21%) пациентов с использованием сцинтиграфии, а у 949 (26,79%) – на основании данных эхографии. Группы по полу и возрасту были сопоставимы. Основная группа состояла из 314 (77,07%) пациентов с большими новообразованиями, а 72 (22,93%) – с гигантскими, причем, большинство 245 (78,03%) из них жители сельских районов, чем и объясняется поздняя обращаемость за медицинской помощью. Большинство 2413 (68,11%) оперативных вмешательств в группе сравнения было выполнено под местной анестезией, что позволяло дополнительно проводить мониторинг за состоянием возвратного нерва и снизить частоту

повреждения последнего. Оперативное пособие всем больным основной группы выполнялось под эндотрахеальным наркозом.

Несмотря на совершенство технических приемов и очередность этапов при выполнении оперативных пособий при больших и гигантских новообразованиях ЩЖ последние часто осложняются интраоперационными кровотечениями, особенно на этапах выделения и отхождения от сосудистого пучка, что связано с хорошо развитой кровеносной системой. При больших и гигантских новообразованиях ЩЖ на этапе мобилизации одной из долей возникают технические трудности с визуализацией верхних и нижних щитовидных артерий, а, следовательно, и опасности повреждения одной из них. Нами установлено, что артериальное кровотечение имело место у 12 (3,82%) у больных I группы, причем в 7 (2,23%) случаях из верхних сосудов (верхний полюс новообразования располагался в подчелюстной области), а в 5 (1,59%) – из нижних одноименных сосудов при загрудинном расположении зоба. В группе сравнения повреждения артериальных сосудов имело место у 2 пациентов (0,06%). При данном виде кровотечения сосуды, как правило, сокращаются и уходят из зоны обзора. Остановка возникшего кровотечения проблематична из-за крайне малого операционного поля (особенно когда полюс еще не выведен в рану, а интенсивность кровотечения достаточно высокая). Использование зажима для остановки кровотечения рискованно из-за возможного повреждения рядом расположенных структур. Поэтому необходима мобилизация сосуда (верхняя или нижняя щитовидная артерия) на протяжении с последующей перевязкой. Источником кровотечения при тиреотоксическом зобе являются поверхностные сосуды собственной капсулы, которые легко ранимы ввиду спаечного процесса как результата обострения воспаления, и невыраженности капсулы новообразования. Несколько иная ситуация может возникнуть при многоузловом образовании ЩЖ. Использование атипичных приемов (удаление несколько крупных узлов, расположенных в средней части ЩЖ) позволяет придать мобильность как верхнему, так и нижнему полюсу, что позволяет выполнить вмешательство с минимальной кровопотерей.

Вместе с тем, на этапе вывихивания (ротации) доли после перевязки верхней и нижней щитовидных артерий может встречаться ситуация, когда яремная вена сращена (результат перенесенных тиреоидитов) с задней поверхностью доли и стенка последней темно-вишневого оттенка и маскируется под цвет деваскуляризированной ткани ЩЖ.

Отсутствие хорошей видимости в таких случаях также может привести к повреждению яремной

вены и обильному кровотоку, которое тяжело остановить, а дебит объема крови значителен. Единственной мерой остановки такого кровотечения является прижатие и последующее ушивание сосуда. В случае отсутствия уверенности хирурга в синтопии анатомических структур (подозрение на интимное прилегание яремной вены к ткани ЩЖ) необходимо использовать прием создания «новокаиновой подушки», который в результате гидравлической препаровки тканей позволит визуализировать вены, а в дальнейшем – отодвинуть крупный сосуд. Такой же прием используется в сомнительных случаях в визуализации параситовидных желез и возвратного нерва. Кроме этого, на этапе мобилизации в области перешейки возникают проблемы при отделении ткани ЩЖ в месте отхождения от трахеи.

В основной группе у всех больных мы использовали мягкие дренажи, которые располагали с обеих сторон соответственно зонам вмешательства, причем последние проводили через контрапертуру. В 2 (0,64%) случаях в основной группе ранний послеоперационный период осложнился гематомой, которая была диагностирована в течение первых шести часов после операции. Источником явилось культи ЩЖ после оперативного вмешательства по поводу тиреотоксического зоба. Установленные дренажи позволили предположить место (сторона) кровотечения. В группе сравнения раны не дренировали.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют, что причиной кровотечения из мелких сосудов при доброкачественных новообразованиях ЩЖ в большинстве случаев являются нарушения гемостаза, связанные с дисфункцией ЩЖ вследствие прямого воздействия гормонов последней на синтез различных гемостатических факторов. Следует отметить, что аутоиммунный процесс в ЩЖ наряду с гипертиреозом также может менять процессы первичного и вторичного гемостаза, как правило, проявляется в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза [8]. В ряде работ доказано влияние соматического статуса, а именно: гипертонической болезни и сахарного диабета, на частоту кровотечений как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Поддержание оптимального артериального давления, надлежащая анальгезия во время операции, профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, лечение сопутствующих хронических состояний целесообразно и необходимо для успешного выполнения операции. Перед закрытием раны хирург обязан убедиться в отсутствии кровотечения, особенно у больных с возможными факторами риска. Ряд авторов сообщают, что проба Вальсальвы позволя-

ет оценить состояние гемостаза перед закрытием раны [13]. Вместе с тем, в некоторых хирургических центрах используют тренделенбургский наклон [14].

Особое внимание следует уделять таким тревожным симптомам, как одышка, отек шеи, чувство давления и необычное количество крови, поступающее из дренажа. 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. Смертность при данном виде осложнения составляет 1,19%, каждый десятый больной нуждается в интенсивной терапии, а около 50% страдают от других осложнений. Стратификация риска у этой категории больных дает возможность заранее определить алгоритм выполнения этапов оперативного пособия, а, следовательно, минимизировать количество осложнений. В заключении следует отметить, что кровотечение как во время вмешательства, так и в раннем послеоперационном периоде, является непосредственной угрозой для жизни, требует немедленного вмешательства и часто связана с тяжелыми осложнениями.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что частота интраоперационных кровотечений достигает 16,24% в специализированных эндокринологических центрах высококвалифицированными хирургами. Использование нестандартных приемов: для остановки кровотечения («пальцевое прижатие → салфетка либо вакуум-аспирация → перевязка сосуда»), при выделении интимно расположенных анатомических структур создание «новокаиновой подушки»; изменение алгоритма (удаление центрально расположенного максимальных размеров узла) вмешательства при многоузловых гигантских зобах позволяет снизить количество интраоперационных кровотечений.

**Конфликт интересов.** Авторы не заявили о потенциальных конфликтах интересов в отношении исследований, авторства и / или публикации этой статьи.

**Conflict of interests.** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## 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 Mar.; 156(3):472–9. doi: 10.1177/0194599816685697.
3. Sun H, Dionigi G. Endoscopic thyroid surgery requires surgeons, patient candidacy & neural monitoring. *Int. J. Endocr. Onc.* Apr 2018;5(1). doi: org/10.2217/ije-2018-0001.
4. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran M A, Wishart G C. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter. *Endocr J.* 2005; 52:199–205. doi: 10.1507/endocrj.52.199.
5. Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, De Napoli L, Frustaci G, Matteucci V, Papini P, Bakkar S, Miccoli P. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017 Oct; 6(5): 510–515. doi: 10.21037/gs.2017.06.14.
6. Makay Ö. Less than total thyroidectomy for goiter: when and how? *Gland Surg.* 2017 Dec; 6(Suppl 1): S49–S58. doi: 10.21037/gs.2017.10.02
7. Wojtczak B, Aporowicz M, Kaliszewski K, Bolanowski M. Consequences of bleeding after thyroid surgery – analysis of 7805 operations performed in a single center. *Arch Med Sci.* 2018 Mar; 14(2): 329–335. doi: 10.5114/aoms.2016.63004.
8. Godballe C, Madsen AR, Pedersen H B. Post-thyroidectomy hemorrhage: a national study of patients treated at the Danish Departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266:1945–52. doi: 10.1007/s00405-009-0949-0.
9. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid.* 2013; 23:1193-202. doi: org/10.1089/thy.2013.0049.
10. Dionigi G, Wu C W, Kim H Y. Safety of energy-based devices for hemostasis in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2016; 5:490-4. doi: 10.21037/gs.2016.09.01.
11. Papavramidis T S, Pliakos I, Chorti A, Panidis S, Kotsovolis G, Stelmach V, Koutsoumparis D, Bakkar S, Michalopoulos A. *Gland Surg.* Comparing Ligasure™ Exact dissector with other energy devices in total thyroidectomy: a pilot study. *Gland Surg.* 2020 Apr; 9(2):271-277. doi: 10.21037/gs.2020.02.05.
12. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative hemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients. *Scientific Reports.* 2017; 7: 7075. doi: 10.1038/s41598-017-07334-1.
13. Morton R, Mak V, Moss D, Ahmad Z, Sevaio J. Risk of bleeding after thyroid surgery: matched pairs analysis. *J Laryngol Otol.* 2012; 126:285–8. doi: 10.1017/S0022215111001460.
14. Moumoulidis I, Martinez Del Pero M, Brennan L, Jani P. Homeostasis in head and neck surgical procedures: Valsalva maneuvers versus Trendelenburg tilt. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92:292–4. doi: 10.1308/003588410X12664192076412.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОГО И МНОГОУЗЛОВОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА, ОСЛОЖНЕННОГО КОМПРЕССИОННЫМ СИНДРОМОМ

Заривчацкий М. Ф.<sup>1</sup>, Кравцова Т. Ю.<sup>1</sup>, Волков Ю. В.<sup>2</sup>, Денисов С. А.<sup>1</sup>, Блинов С. А.<sup>1</sup>, Мугатаров И. Н.<sup>1</sup>, Кольванова М. В.<sup>1</sup>, Теплых Н. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», 614066, ул. Баумана, 15, Пермь, Россия

**Для корреспонденции:** Заривчацкий Михаил Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, e-mail: zhepend@yandex.ru,

**For correspondence:** Mikhail F. Zarivchatsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, Perm, Russia, e-mail: zhepend@yandex.ru,

### Information about authors:

Zarivchatskiy M. F., <http://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

Kravtsova T. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3880-8489>

Volkov U. V., <http://orcid.org/0000-0002-5446-3348>

Denisov S. A., <http://orcid.org/0000-0002-9420-3444>

Blinov S. F., <http://orcid.org/0000-0001-8242-4904>

Mugatarov I. N., <http://orcid.org/0000-0003-2032-8866>

Kolyvanova M. A., <http://orcid.org/0000-0001-8779-3362>

Teplikh N. S., <http://orcid.org/0000-0002-3832-2019>

### РЕЗЮМЕ

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов с узловыми и многоузловыми формами эутиреоидного зоба, осложненным компрессионным синдромом, путем адекватного обследования и предоперационной подготовки, выбора хирургической тактики и рационального ведения послеоперационного периода. Материал и методы: в работу включены анализ и результаты лечения 54 пациентов с узловым зобом, осложненным компрессионным синдромом, с 1999 по 2020 годы в Пермском центре эндокринной хирургии. Возраст пациентов колебался от 30 до 72 лет, преобладали женщины (92,6 %). Степень шейно-загрудинного зоба классифицировали по методике А.Ф. Романчишена; при исследовании применялась трехуровневая модель, разработанная И.Н. Пиксиным. У 51 пациента операции выполнены из шейного доступа, у 3 – в комбинации со стернотомией. Субтотальная тиреоидэктомия выполнена у 38, тиреоидэктомия – у 9 и гемитиреоидэктомия – у 7 пациентов. Результаты. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб, осложненный компрессионным синдромом, имеет особенности диагностики и лечения. Компрессия органов шеи выявлена у 7,94% пациентов, оперированных в Пермском центре эндокринной хирургии. Компрессионный синдром у пациентов с узловым зобом имеет тенденцию к проявлению в старших возрастных группах, после 55-60 лет. Дополнительный гемостаз в зоне хирургического вмешательства сетчатым гемостатическим материалом «Surgicel» и создание мышечной пробки «Парус» из претиреоидных мышц позволяют быстро и надежно добиться остановки кровотечения, а также обеспечить герметичность зашитых дефектов трахеи. Количество послеоперационных осложнений не превышает число в группе пациентов, оперированных без наличия у них компрессионного синдрома. Анализ полученных результатов показал четкую качественную и количественную зависимость клинической симптоматики от степени компрессии.

**Ключевые слова:** узловой и многоузловой эутиреоидный зоб; компрессионный синдром; хирургическое вмешательство.

### FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NODULAR AND MULTI-NODULAR EUTHYROID GOITER COMPLICATED BY COMPRESSION SYNDROME

Zarivchatsky M. F.<sup>1</sup>, Kravtsova T. Yu.<sup>1</sup>, Volkov Yu. V.<sup>2</sup>, Denisov S. A.<sup>1</sup>, Blinov S. A.<sup>1</sup>, Mugatarov I. N.<sup>1</sup>, Kolyvanova M. V.<sup>1</sup>, Teplikh N. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

<sup>2</sup>Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia

### SUMMARY

Objective: to improve the results of treatment of patients with nodular and multi-nodular forms of euthyroid goiter, complicated by compression syndrome, by adequate examination and preoperative preparation, choice of surgical tactics and rational management of the postoperative period. Material and methods: the work includes

the analysis and results of treatment of 54 patients with nodular goiter complicated by compression syndrome from 1999 to 2020 at the Perm Center for Endocrine Surgery. The age of patients ranged from 30 to 72 years, women predominated (92.6 %). The degree of cervical-thoracic goiter was classified by A. F. Romanchishen; the study used a three-level model developed by I. N. Pksin. In 51 patients, operations were performed from the cervical approach, in 3-in combination with sternotomy. Subtotal thyroresection was performed in 38 patients, thyroidectomy – in 9 and hemithyroidectomy – in 7 patients. Results. Nodular and multi-nodular euthyroid goiter, complicated by compression syndrome, has features of diagnosis and treatment. Compression of the neck organs was detected in 7.94% of patients operated at the Perm Center for Endocrine Surgery. Compression syndrome in patients with nodular goiter tends to manifest in older age groups, after 55-60 years. Additional hemostasis in the area of surgical intervention with a mesh hemostatic material «Surgicel» and the creation of a muscle seal «Sail» from the prethyroid muscles allow you to quickly and reliably stop bleeding, as well as ensure the tightness of the sewn tracheal defects. The number of postoperative complications does not exceed the number in the group of patients operated without the presence of compression syndrome. The analysis of the obtained results showed a clear qualitative and quantitative dependence of the clinical symptoms on the degree of compression.

**Key words: nodular and multi-nodular euthyroid goiter; compression syndrome; surgical intervention.**

Введение. Доброкачественные заболевания щитовидной железы, в частности узловых и многоузловых эутиреоидных зобов, являются распространенными и увеличивающимися ежегодно заболеваниями. Это связано с внедрением в клиническую практику современных объективных методов диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ларингоскопии, фибробронхоскопии, рентгенологического исследования пищевода с контрастированием, цветного дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи, тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы (ЩЖ), а также морфологических, специфических гормональных и иммунологических исследований [1-2]. Применение этих методов в сочетании с результатами клинических обследований позволяют диагностировать болезнь на всех стадиях патологического процесса. По данным ЭНЦ, в РФ ежегодно регистрируется свыше 1 млн человек с узловым поражением ЩЖ [3].

Технология лечения зобов, небольших по объему, разработана и не представляет больших трудностей при учете показаний и противопоказаний к операции, соблюдении технологии оперативного вмешательства. Особую категорию составляют пациенты с гигантским зобом, вызывающим компрессию органов шеи и дыхательную недостаточность [4-7]. Они являются проблемными с точки зрения диагностических и лечебных подходов; часто лица с наличием компрессионного синдрома той или иной степени выраженности, достигают от 3 до 15 и более процентов среди всех пациентов узловыми формами зоба [9-10].

Исходя из этого, усилия ученых в настоящее время направлены на детализацию степеней увеличения шейно-грудного зоба, стратификацию тяжести компрессионного синдрома, определение особенностей диагностических технологий и хирургических вмешательств этой категории пациентов [8].

Клинические проявления зоба с компрессионным синдромом зависят от размеров загрудинной его части, глубины нахождения в переднем или заднем средостениях, размеров верхней апертуры грудной клетки. Для дифференциальной диагностики и планирования оперативного вмешательства целесообразно использовать КТ с трехмерной реконструкцией [11].

Оперативные вмешательства у этой категории пациентов сложные и опасные из-за возникающих трудно останавливаемых кровотечений из поврежденных ветвей нижней щитовидной артерии. Возникает опасность тампонады средостения с развитием соответствующих клинических проявлений. К сожалению, операции чреваты также и повреждением верхнего и нижнего гортанных нервов. Среди доступов отдается предпочтение шейному; иногда приходится его сочетать с продольно-поперечной стернотомией.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с узловыми и многоузловыми формами эутиреоидного зоба, осложненным компрессионным синдромом, путем адекватного обследования и предоперационной подготовки, выбора хирургической тактики и рационального ведения послеоперационного периода.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работу включены анализ и результаты лечения 54 пациентов с узловыми и многоузловыми формами эутиреоидного зоба с компрессионным синдромом, поступивших в Пермский краевой центр эндокринной хирургии в 1999-2020 годах. Критерии включения в исследование: возраст старше 30 лет, информированное согласие пациента на участие в исследовании, возможность обратной связи с пациентом; установленный диагноз узлового или многоузлового эутиреоидного зоба с компрессионным синдромом. Критерии исключения в исследование: отсутствие контакта с пациентом, невозможность обратной связи с пациентом, злокачественный характер патологии

и наличие тиреотоксикоза, подтвержденные лабораторными исследованиями.

Зоб осложнился компрессией у 7,94% больных. Возраст оперированных пациентов был от 30 до 72 лет, составив в среднем  $65,7 \pm 2,32$  года. Женщин было 50 (92,59%), мужчин – 4 (7,41%). Степень шейно-загрудинного зоба классифицировали по методике А.Ф. Романчишена [5]. В нашем исследовании были пациенты со II, III, IV степенями зоба; пациенты с I и V степенями отсутствовали. II степень выявлена у 7 (14,81% пациентов), III – у 37 (68,52%), IV – у 9 (16,67%).

В клинике применялась трехуровневая модель обследования, разработанная И.Н. Пиксиным [12]. Предоперационная подготовка включала сбор анамнеза, физикальные методы, спирографию, электрокардиографию (ЭКГ), УЗИ, по показаниям – КТ и МРТ, чрескожную тонкоигольную аспирационную биопсию под сонографическим контролем с последующим морфологическим исследованием пунктата, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), титра тиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ), общепринятых биохимических тестов, коагулограммы и осмотр оториноларинголога.

Операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Трудная интубация с использованием фиброволоконной оптики в полусидячем положении пациента выполнена в 32 случаях (59,26%). У 51 пациента (94,44%) операции выполнены из шейного доступа и лишь у 3 (5,56%) его комбинировали с продольно-поперечной стернотомией. По объему вмешательства пациенты были разделены на три группы: субтотальная резекция с оставлением в пищеводно-трахеальной ямке или у верхнего полюса одной из долей 2-3 г. здоровой ткани железы выполнена у 38 (70,37%), тиреоидэктомия - у 9 (16,67%) и гемитиреоидэктомия - у 7 пациентов (12,96%).

Статистический анализ данных проведен с помощью программ Statistica 10 и Biostat. 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

Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб, осложненный компрессионным синдромом, имеет особенности диагностики и лечения. Компрес-

сия органов шеи выявлена у 7,94% из 680 пациентов, поступивших для оперативного лечения в Пермский центр эндокринной хирургии. Выраженность клинической симптоматики зависела от степени компрессионного синдрома. Об этом свидетельствуют выраженность и частота субъективных и объективных признаков (Табл. 1).

Исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии и гистологического исследования узлов, вызвавших компрессионный синдром, выявило доброкачественный характер поражения: коллоидный зоб – 57,41%, фолликулярная аденома – 35,19%, истинная киста – 1,85%, аутоиммунный тиреоидит – 5,55%.

В интраоперационном и послеоперационном периодах возникли следующие специфические и неспецифические послеоперационные осложнения: 2 (3,7%) кровотечения во время операции, 1 (1,85%) после операции, 1 (1,85%) ранение трахеи, 2 (3,7%) временный парез возвратных гортанных нервов, 1 (1,85%) стойкий парез возвратных гортанных нервов, 2 (3,7%) транзиторный гипопаратиреоз, 2 (3,7%) воспалительные осложнения в ране. Для окончательного гемостаза использованы традиционные технологии и усовершенствованные нами способы за счет применения сетчатого гемостатического материала «Surgicel», создание мышечной пломбы «Парус» из претиреоидных мышц (рационализаторские предложения №№ 2804 и 2803, выданные ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 26.11.2019 г.). Небольшие дефекты трахеи, возникшие во время операции, закрывали путем создания мышечной пломбы «Парус» (рационализаторское предложение № 2805, выданное ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 26.11.2019 г.). Стойкий парез возвратных гортанных нервов потребовал наложения трахеостомы и последующих реабилитационных мероприятий в ЛОР-клинике и у фониатров. Летальных исходов не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Из 680 обследованных пациентов с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом компрессионный синдром выявлен у 54, что составило 7,94% и согласуется с данными других исследователей [6]. Диагностика и лечение компрессионного синдрома имеют свои особенности и требуют соответствующих знаний и современного оборудования [13-15]. Для обследования пациентов используются наряду с клиническими данными результаты УЗИ, КТ, МРТ, МСКТ, лабораторный скрининг гормонов ЩЖ, спирография и другие методы, позволяющие выявить локализацию и размеры ЩЖ, степень компрессии, установить показания к операции и наметить ее план.

**Выраженность субъективных и объективных признаков в зависимости от степени компрессионного синдрома**

Признаки компрессионного синдрома	Степени компрессионного синдрома					
	I (n=16)		II (n=24)		III (n=14)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Субъективные:						
Одышка в покое	1	6,25	2	8,33	5	35,71
Чувство удушья	2	12,5	3	12,5	6	42,86
Головная боль	0	0	1	4,16	4	28,57
Головокружение	0	0	0	0	5	35,71
Кашель	1	6,25	2	8,33	10	71,43
Нарушение глотания	0	0	0	0	4	28,57
Чувство сдавления в области шеи	0	0	3	12,5	6	42,86
Изменение голоса	0	0	1	4,16	3	21,43
Отсутствие жалоб	12	75	12	50	0	0
Объективные:						
Деформация шеи	8	50	22	91,67	14	100
Цианоз губ	3	18,75	8	33,33	4	28,57
Одутловатость лица	2	12,5	4	16,67	3	21,43
Расширение вен шеи	0	0	4	16,67	4	28,57
Положительный знак Пембертона	4	25	10	41,67	7	50
Тахикардия	2	12,5	10	41,67	7	50
Сатурация кислорода ниже 94	1	6,25	10	41,67	8	57,14
Спирометрия:						
ОФВ <sub>1</sub> > 80	3	18,75	7	29,17	8	57,14
ЖЕЛ > 85	2	12,5	8	33,33	7	50

Клинические симптомы заболевания зависят от выраженности компрессии органов шеи. Заболевание развивалось медленно (в среднем  $18,2 \pm 6,5$  лет), чаще у лиц с 50 до 70 лет.

Субъективные симптомы компрессии при I степени были в единичных случаях. По мере нарастания компрессии количество и выраженность их увеличивались. Например, при II степени компрессии чувство удушья зарегистрировали у 12,5% пациентов ( $pI-II > 0,05$ ), при III – у 42,5% ( $pI-III = 0,01$ ). Аналогичные закономерности отмечены при характеристике одышки в покое, чувства сдавления в области шеи и других симптомов. Жалобы отсутствовали у 75% при I степени компрессии и у 50% - при II степени. Аналогичные результаты выявлены и при анализе объективных данных: деформации шеи, положительной позиционной пробы, цианоза губ, расширения вен шеи. Их нарастание было существенным и статистически достоверным. Это согласуется с исследованиями других авторов [5-6].

Пульсоксиметрия является быстровыполнимым и объективным методом. Тахикардия отмечена соответственно степени компрессии у 12,5, 33, 33 и 50% пациентов, а  $SpO_2$  ниже 94% соответственно в 6,25, 41,17 и 54,43% наблюдений. Эти два параметра свидетельствуют о нарастании гипоксии. Показатели спирографии (ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>) также постепенно нарастали, достигнув максимума при III степени компрессии. Таким образом, принятые нами за основу субъективные и объективные данные компрессионного синдрома, могут быть рекомендованы в клиническую практику.

Наличие компрессионного синдрома, осложняющего течение узлового и многоузлового эутиреоидного зоба, является показанием для оперативного вмешательства после предварительного обследования и компенсации сопутствующих заболеваний [7-8].

Всем пациентам с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом, осложненным сдавлением органов шеи и средостения, выставлены показа-

ния к оперативному лечению. Эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией легких ИВЛ является методом выбора. Задача хирурга – обеспечить оптимальный доступ для удаления или резекции ЩЖ [5; 15]. У 94,44% пациентов выполнены операции из модифицированного шейного доступа, а у 5,55% пациентов вынуждены были прибегнуть к экономной продольно-поперечной стернотомии в случаях расположения конгломератов узлов ЩЖ в переднем средостении, которые не удавалось вывести через шейный доступ. Резекцию ЩЖ, гемитиреоидэктомию или тиреоидэктомию выполняли последовательно по общепринятым способам. Неизменная одна из долей ЩЖ служила показанием к гемитиреоидэктомию у 12,96% пациентов. При конгломератном зобе с тотальным поражением ЩЖ, который был в 16,67% случаев, выполнена тиреоидэктомия. Наличие здоровой ткани ЩЖ явилось показанием к ее сохранению, при этом выполняли тканесохраняющие вмешательства, например, резекцию ЩЖ по Е.С. Драчинской, или оставляли неизменную ткань в другом участке при условии ее адекватного кровоснабжения. Последний вариант был наиболее частым (70,37%) и обеспечивал хорошие анатомические и функциональные результаты [15].

Техника хирургических вмешательств была общепринятой, но требовала особо тщательного соблюдения ее принципов. Это касается прежде всего гемостаза, визуализации околощитовидных желез и возвратных гортанных нервов, в том числе и предложенным нами способом дооперационного определения локализации околощитовидных желез и нижних гортанных нервов (рационализаторское предложение № 2826, выданное ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 12.05.2021 г.).

Количество послеоперационных осложнений (кровотечения, гипопаратиреоз, травмы возвратных нервов и др.) не превышало число в группе пациентов, оперированных без наличия у них компрессионного синдрома.

#### ВЫВОДЫ

1. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб осложнился компрессионным синдромом у 7,94% пациентов.
2. Дополнительный гемостаз в зоне хирургического вмешательства на ЩЖ сетчатым гемостатическим материалом «Surgicel» и создание мышечной пломбы «Парус» из претиреоидных мышц позволяют быстро и надежно добиться остановки кровотечения, а также обеспечить герметичность зашитых дефектов трахеи при интраоперационных ранениях.
3. Количество интраоперационных и послеоперационных осложнений в исследуемой группе пациентов не превышало их число в группе лиц, оперированных без исходного компрессионного синдрома.

**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. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией шеи и средостения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019;1:60-63. doi: 10.17816/brmma13045.
2. Пампутис С. Н., Беляков И. Е., Дяккив А. Д., Александров Ю. К. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров. Практическая медицина. 2019;17(4):145-148. doi:10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.
3. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей./ И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова. М.: Медицина, 2000:40-62.
4. 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.
5. Романчишен А. Ф., Рубин Д. Г. Особенности клинического течения, диагностики и хирургического лечения узлового эутиреоидного зоба шейно-загрудинной локализации. В кн.: Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб, 2009.
6. Пиксин И. Н., Вилков А. В., Давыдкин В. И., Голубев А. Г., Пряников И. Р. Особенности лечебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(2):221-226.
7. Белоконев В. И., Ковалева З. В., Пушкин С. Ю., Галстян Н. Э., Ларина Т. В. Показания к объему операции и особенности техники тиреоидэктомию у пациентов с загрудинным зобом. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(2):15-20. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-15-19.
8. Гостимский А. В., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Шудаев И. Р., Селиханов Б. А. Диагностика и выбор хирургической тактики при шейно-загрудинном зобе. Таврический ме-

дико-биологический вестник. 2020;23(2):52-58. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-52-58.

9. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Керимов Э. Я., Самарин С. А. Компрессионный синдром при патологии щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(2):143-148. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-143-147.

10. Nakaya M., Akiko I., Mori A., Oka M., Omura S., Kida W., Inayoshi Y., Fuchgami 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.

11. 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.

12. 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. doi:10.12737/article\_59c4b67323d567.03252720.

13. Di Crescenzo G. V., Vitale M., Valcano I., 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(1):47-53. doi:10.16/J.Ijsu.2015.12.048.

14. 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. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-176-5-21-28.

15. 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.

## REFERENCES

1. Gostimsky A. V., Romanchishen A. F., Karpatsky I. V., Selikhanov B. A., Lisovsky O. V. Urgent operations in diseases of the thyroid gland complicated by compression of the neck and mediastinum. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;60-63. (In Russ.). doi:10.17816/brmma13045.

2. Pamputis S. N., Belyakov I. E., Dyakkiv A.D., Alexandrov Yu. K. Features of preoperative examination of patients with large goiter. *Practical medicine*. 2019;17(4):145-148. (In Russ.). doi:10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.

3. Diseases of the organs of the endocrine system: A guide for doctors. / I. I. Dedov, M. I. Balabolkin, E. I. Marova. M.: Meditsina, 2000: 40-62. (In Russ.).

4. 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.).

5. Romanchishen A. F., Rubin D. G. Features of the clinical course, diagnosis and surgical treatment of nodular euthyroid goiter of cervical-retrosternal localization. In: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. St. Petersburg, 2009. (In Russ.).

6. Pixin I. N., Vilkov A.V., Davydkin V. I., Golubev A. G., Pryanikov I. R. Features of therapeutic and diagnostic tactics in compression syndrome in patients with benign thyroid diseases. *Tavrishesky medico-biological vestnik*. 2017;20(2):221-226. (In Russ.).

7. Belokonev V. I., Kovaleva Z. V., Pushkin S. Yu., Galstyan N. E., Larina T. V. Indications for the volume of surgery and features of the thyroidectomy technique in patients with retrosternal goiter. *Tavrishesky medico-biological vestnik*. 2020;23(2):15-20. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-15-19.

8. Gostimsky A.V., Karpatsky I. V., Matveeva Z. S., Shudaev I. R., Selikhanov B. A. Diagnostics and choice of surgical tactics in cervical-retrosternal goiter. *Tavrishesky medico-biological vestnik*. 2020;23(2):52-58. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-52-58.

16. Mikhailichenko V. Yu., Karakursakov N. E., Bezrukov O. F., Kerimov E. Ya., Samarina S. A. Compression syndrome in thyroid pathology. *Tavrishesky medico-biological vestnik*. 2020;23(2):143-148. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-143-147.

9. Nakaya M., Akiko I., Mori A., Oka M., Omura S., Kida W., Inayoshi Y., Fuchgami 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.

10. Gostimsky A. V., Selikhanov B. A. Urgent operations on the thyroid gland in patients with compression syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2017;2(1):20-23. (In Russ.).

11. Pixin 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.). doi:10.12737/article\_59c4b67323d567.03252720.

12. Di Crescenzo G. V., Vitale M, Valcano I., 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(1):47-53. doi:10.16/J. Ijsu.2015.12.048.
13. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Justification of minimally invasive surgical interventions on the thyroid gland. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):21-28. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-176-5-21-28. (In Russ.).
14. Askerov M. R., Turlykova I. A. Ways to improve the quality of life and prevention of specific complications in patients with benign thyroid diseases. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2017;7(4):671-673. (In Russ.).

## АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «АВТОПЛАН» В УЛУЧШЕНИИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

**Карпова Д. О., Макаров И. В., Сидоров А. Ю.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия*

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

**For correspondence:** Igor V. Makarov, MD, Professor of the Department of Surgical diseases №1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

### Information about authors:

**Макаров И. В.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

**Карпова Д. О.**, <http://orcid.org/0000-0003-2913-5876>

**Сидоров А. Ю.**, <https://orcid.org/0000-0003-3613-4863>

### РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с третичным гиперпаратиреозом, оперированных с использованием аппаратно-программного комплекса «Автоплан».

Материал и методы. В исследование включены 69 пациентов с ТГПТ, которые были распределены на 2 группы: основная группа – пациенты, в диагностике и лечении которых использовали 3D-моделирование и интраоперационную навигацию и группа сравнения – пациенты с ТГПТ, у которых не применялось предоперационное 3D-моделирование и АПК «Автоплан». В первую группу вошло 11 человек, во вторую – 58. Возраст больных колебался от 28 до 78 лет. Мужчины и женщины составили 45,5% и 54,5% соответственно.

Результаты и выводы. Ближайшие результаты оперативных вмешательств в обеих группах значимо не отличались между собой, что свидетельствует об адекватности в целом хирургического лечения в сравниваемых группах. Однако использование предоперационного 3D-моделирования и интраоперационной навигации значительно облегчает нахождение аденом ОЩЖ, при этом на 15-30 минут уменьшается время выполнения оперативного вмешательства; на 24,9% повышается возможность выполнения радикальной операции – тотальной паратиреоидэктомии. При использовании АПК «Автоплан» отмечается более продолжительный клинический эффект, проявляющийся в нормализации биохимических показателей ионизированного кальция, паратиреоидного гормона и фосфора. При выполнении оперативных вмешательств без 3D-моделирования и интраоперационной навигации у 10,35% пациентов наблюдали рецидив гиперпаратиреоза.

**Ключевые слова:** третичный гиперпаратиреоз, аппаратно-программный комплекс «Автоплан», хирургическое лечение.

## AUTOMATIC PROGRAM COMPLEX «AUTOPLAN» IN IMPROVING OF TOPICAL DIAGNOSTICS AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

**Karpova D. O., Makarov I. V., Sidorov A. Y.**

*Samara State Medical University, Russian, Samara*

### SUMMARY

Goal. To evaluate the results of treatment of patients with tertiary hyperparathyroidism operated on using the automatic program complex «Avtoplan».

Materials and methods. The study included 69 patients with tertiary hyperparathyroidism, who were divided into 2 groups: the main group – patients in whose diagnosis and treatment were used 3D modeling and intraoperative navigation; the comparison group consisted of patients with who did not use the APC «Avtoplan». The first group included 11 people, the second 58 people. The age of the patients ranged from 28 to 78 years. Men and women made 45,5% and 54,5%, respectively.

Results and Conclusion. The immediate results of surgical interventions in both groups did not differ significantly. This indicates the adequacy of overall surgical treatment in the groups compared. However, the use of preoperative 3D modeling and intraoperative navigation greatly facilitates the presence of parathyroid adenomas, while 15-30 minutes reduces the time of surgical intervention, 24,9% increases the possibility of performing a radical operation – total parathyroidectomy. With the use of APC «Autoplan», there is a long-term clinical effect, manifested in the normalization of biochemical indicators of ionized calcium, parathyroid hormone and phosphorus. In surgical interventions without 3D modeling and intraoperative navigation in 10,35% of patients there was a recurrence of hyperparathyroidism.

**Key words:** tertiary hyperparathyroidism, automatic programm complex «Autoplan», surgical treatment.

Введение. Все большее социальное значение приобретают хронические болезни сердца, легких, почек которые наблюдаются практически у половины жителей нашей планеты. Число подобных пациентов ежегодно растет [1]. При этом, хроническая болезнь почек (ХБП), исходом которой, как правило, является заместительная почечная терапия (ЗПТ), в этом перечне, несомненно, занимает особое место. Во-первых, согласно данным Регистра Российского диализного общества ЗПТ в 2018 году получили более 45 тысяч пациентов. Ежегодный прирост данных пациентов составляет 6,4%. Во-вторых, ХБП кардинально ухудшает качество жизни больных. В-третьих, в основном страдает трудоспособное население, средний возраст пациентов – 45-50 лет. В-четвертых, на лечение одного больного с терминальной почечной недостаточностью тратится около 1,5 млн. рублей в год. И, наконец, в-пятых, на фоне терминальной стадии ХБП развивается сначала гиперплазия околощитовидных желез (ОЩЖ) – вторичный гиперпаратиреоз, а затем их преобразование в аденомы – третичный гиперпаратиреоз, с нерегулируемым выбросом ПТГ, достигающим 1500-3000 пг/мл и более [2-6].

Единственный радикальный метод лечения гиперпаратиреоза – это тотальная паратиреоидэктомия. При этом основной проблемой остается до- и интраоперационная топическая визуализация аденом ОЩЖ [7]. Наиболее распространенными инструментальными методами исследования являются сцинтиграфия, КТ и МРТ [7-9]. С 2018 года мы используем создание предоперационных 3D-моделей органов шеи на основе МРТ и КТ исследований с выделением аденом ОЩЖ для улучшения пред- и интраоперационной диагностики и их последующего хирургического удаления [7; 10]. Именно 3D-моделированное органов шеи в совокупности с интраоперационной навигацией позволили нам оптимизировать диагностику и хирургическое лечение пациентов с ТГПТ [10].

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с третичным гиперпаратиреозом, оперированных с использованием аппаратно-программного комплекса «Автоплан».

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе хирургического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД – Медицина» г. Самара» с 2012 года прооперировано 69 пациентов. При этом 5 пациентов были прооперированы дважды, а 1 пациент трижды. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (I) – пациенты, которым выполняли 3D-моделирование и интраоперационную навигацию с использованием АПК «Автоплан» и группа сравнения (II) – пациенты, которым не проводились 3D-моделирование и ин-

траоперационная навигация. В I группе наблюдали 11 человек, из них 5 мужчин и 6 женщин, во II – 58 человек, из которых 27 мужчин и 31 женщина. Всего оперировано 32 мужчины (46,4%) и 37 женщин (53,4%). Возраст пациентов колебался от 28 до 78 лет. Все повторно оперированные пациенты находились во II группе.

До операции пациенты в основном предъявляли жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата: на боли в крупных костях и суставах, позвоночнике, изменения походки, а также на нарушение памяти, неустойчивость и лабильность психики, депрессивные состояния. Средняя продолжительность заболеваний почек –  $10,7 \pm 2,43$  лет, на ЗПТ пациенты находились в среднем 7 лет.

Всем пациентам до операции и на следующий день после операции проводились исследования уровня ПТГ в сыворотке крови иммунохемилюминисцентным методом; ионизированного кальция и фосфора крови с помощью ионоселективной электродной потенциометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

До и после операции пациенты были проанкетированы с помощью стандартного опросника качества жизни SF-36 [11].

3D-модель органов шеи получали с помощью ранее описанного алгоритма [10].

Оценки полученных данных происходила с использованием методов вариационной статистики. Данные представлены в виде средних величин с расчетом доверительного интервала и медианы. Для сравнения двух групп был рассчитан  $\chi^2$  (критерий Пирсона). 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. При обработке результатов использовались следующие программы: Microsoft Office Excel и программы Statistic 7.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 69 пациентов было удалено 226 аденом, в среднем 3,3 аденомы у каждого больного. При этом в основной группе была удалена 41 аденома, в среднем – 3,7 аденом у каждого пациента, в группе сравнения – 185 аденом, в среднем – 3,2. Тотальная паратиреоидэктомия выполнена 42 больным: 9 (81,8%) – в основной группе, 33 (56,9%) – в группе сравнения; субтотальная паратиреоидэктомия – 19 пациентам, в том числе в основной группе – 2 (18,2%) пациентам, а в группе сравнения – 16 (27,6%) пациентам. Это свидетельствует о лучшей топической диагностике при использовании АПК «Автоплан». В последние 3 года при выполнении тотальной паратиреоидэктомии всем пациентам мы выполняем аутотран-

сплантацию ткани околотитовидной железы в мышцы предплечья.

Средний размер удаленных аденом составил около 2,7 см. Среднее время операции в основной группе составило 95±10 мин, в группе сравнения 110±7 мин ( $p>0,05$ ). Следует учесть, что в основной группе около 10-15 минут затрачивалось

для совмещения виртуального 3D-изображения с реальными анатомическими образованиями пациента и для выполнения интраоперационной навигации.

Данные изменения показателей на следующий день после операции по сравнению с предоперационными представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Значения ионизированного кальция, паратгормона и фосфора у пациентов до и после операции, Ме (25-75 квартили)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	1,25 (1,1-1,65)	0,87 (0,78-1,04)	1,22 (1,07-1,61)	0,89 (0,83-1,05)
ПТГ (пг/мл)	2153,2 (875,5-2942)	97,4 (16,9-389,3)	1976,4 (435-2536)	125,5 (56,3-401,6)
Фосфор (ммоль/л)	1,63 (1,31-2,0)	0,83 (0,78-1,04)	1,71 (1,38-2,1)	0,88 (1,05-1,5)
Статистическая значимость отличий	p=0,00001		p=0,00001	

**Примечание.** Ме – медиана, p – различия между показателями до и после лечения.

До и после операции пациенты были проанкетированы с помощью стандартного опросника качества жизни SF-36. Для каждой исследуемой шкалы рассчитывали среднее арифметическое значение. При сравнении результатов, получен-

ных в ходе анкетирования, можно отметить, что значения после операции были значимо лучше, чем до операции, что говорит об улучшении качества жизни пациентов и эффективности хирургического лечения (табл.2).

Таблица 2  
Оценка качества жизни пациентов до и после операции

Шкалы	Основная группа			Группа сравнения		
	До операции	После операции	Статистическая разница отличий	До операции	После операции	Статистическая разница отличий
PF	5,3 ±2,2	36,1 ±4,8	p = 0,0002	5,6 ±2,6	35,8 ±5,2	p = 0,0002
RP	0	76±7,4	p = 0,0001	0	75±7,3	p = 0,0001
BP	41 ±7,2	100±2,1	p = 0,0003	42 ±7,2	98±1,1	p = 0,0003
GH	45 ±14,9	81±5,3	p = 0,002	45 ±15,9	80±5,4	p = 0,002
VT	40 ±3,1	80±6,8	p = 0,002	40 ±3,1	80±6,7	p = 0,002
SF	62,5 ±5,2	87,5±4,5	p = 0,003	63,5 ±5,3	86,8±4,2	p = 0,003
RE	0	100±9,3	p = 0,0001	0	100±9,3	p = 0,0001
MH	47 ±6,1	68±4,5	p = 0,003	48 ±8,1	68±4,5	p = 0,003

Так же нами были рассчитаны физический и психический компоненты здоровья. До операции физический компонент здоровья в основной группе увеличился на 13,2%. В группе сравнения – на 12,7%. Психический компонент здоровья до операции в первой группе увеличился на 27,1%; во второй – на 25,9 %.

Таким образом, ближайшие результаты оперативных вмешательств в обеих группах значимо не различались между собой. Это свидетельствует об адекватности в целом хирургического лечения в сравниваемых группах. Однако, при изучении отдаленных результатов (через 6 и 12 месяцев и 3 года после операции) были получены выражен-

ные статистические различия, свидетельствующие о более стойком клиническом эффекте у пациентов основной группы. При этом в основной группе к концу 1 года после операции можно отметить повышение значений ионизированного кальция и ПТГ, в группе сравнения данной тенденции не наблюдалось. Кроме того, во II группе у 5 пациентов наблюдали рецидив гиперпаратиреоза с обнаружением аденом ОЩЖ, а еще у одного – рецидив после повторной операции. Все пациенты были оперированы, в основной группе рецидивов не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационная навигация с использованием АПК «Автоплан», несмотря на увеличение времени для ее использования во время операции, затраченное на привязку компьютерного 3D-изображения к анатомическим образованиям конкретного пациента, позволяет в итоге уменьшить общее время хирургического вмешательства. При этом улучшается топическая диагностика и техническое выполнение операции, значимо облегчается сам процесс нахождения и, как следствие, удаления аденом, повышая эффективность операции в целом. Об этом свидетельствует и процент радикальных операций: в основной группе тотальная паратиреоидэктомия выполнена в 81,8%, а в группе сравнения – в 56,9%, что в итоге способствовало возникновению рецидива у 6 больных этой группы. Несмотря на то, что ближайшие результаты хирургического лечения и качество жизни сопоставимы в группах с и без 3D-моделирования и интраоперационной навигации, более лучший ближайший эффект и еще более выраженный отдаленный результат хирургического лечения и качества жизни отмечается в группе пациентов, где был применен АПК «Автоплан».

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование предоперационного 3D-моделирования и интраоперационной навигации при хирургическом лечении ТГПТ облегчает нахождение аденом ОЩЖ, при этом повышается возможность выполнения тотальной паратиреоидэктомии. Это отражается на качестве жизни пациентов.

При выполнении оперативных вмешательств без 3D-моделирования и интраоперационной навигации в 10,35% случаев наблюдался рецидив гиперпаратиреоза; использование АПК «Автоплан» позволило полностью избежать повторных операций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors do not have a conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусев А. М., Перегудова Н. Г., Шинкарев М. Б., Томилина Н. А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2018 г. Краткий отчет по данным.
2. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) Нефрология и диализ. 2009; 11 (3):141-220
3. Шилова Е. М., Швецов М. Ю., Бобкова И. Н., Колина И. Б., Камышова Е. С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012 г.
4. Ермоленко В. М., Кутырина И. М., Николаев А. Ю., Руденко Т. Е., Томилина Н. А. Хроническая почечная недостаточность. Москва: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2011.
5. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. Нефрология. 2006;10(1):7-13.
6. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382 (9888):260–272.
7. Кирпа Е. А., Решетов И. В., Голубцов А. К., Славнова Е. Н. Методы визуализации околощитовидных желез. Онкохирургия. 2013;5(1):66-72.
8. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2019. [Электронный ресурс]. Доступно по: [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 31.05.2021.
9. Kasai E. T., da Silva J. W., Mandarim de Lacerda C. A. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. Rev Esp Med Nucl. 2008; 27:8-12.
10. Патент РФ на изобретение №2683743. Опубликовано 01.04.2019 Макаров И.В., Колсанов А.В., Жиров В.В., Чаплыгин С.С., Ахматалиев Т.Х., Болтовская В.А., Копосов И.С., Сидоров А.Ю., Хохлова Д.О. Способ топической диагностики и визуализации аденом околощитовидных желез при вторичном и третичном гиперпаратиреозе. Доступно по <https://patents.google.com/patent/RU2683743C1/ru>. Ссылка активна 31.07.2021.
11. <https://www.georgtech.ru/wp-content/uploads/2019/09/SF-36-Оценка-качества-жизни.pdf>. Ссылка активна на 21.07.2021

#### REFERENES

1. Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina, N.A. Replacement therapy for end-

stage chronic renal failure in the Russian Federation 2018. A summary of the data. (In Russ.)

2. Bikbov B. T., Tomilina N. A. The state of substitution therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2007. (report on the data of the Russian register of renal replacement therapy). *Nephrology and dialysis*. 2009;11 (3):141-220. (In Russ.)

3. Shilova E. M., Shvetsov M. Yu., Bobkova I. N., Kolina I. B., Kamyshova E. S. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Methodical guide for doctors. Moscow, 2012. (In Russ.)

4. Ermolenko V. M., Kutyrina I. M., Nikolaev A. Yu., Rudenko T. E., Tomilina N. A. Chronic renal failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.)

5. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Kayukov I. G. Epidemiology and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2006: 10 (1): 7-13. (In Russ.)

6. Chronic kidney disease: global dimension and perspective. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.

7. Kirpa E. A., Reshetov I. V., Golubtsov A. K., Slavnova E. N. Methods for imaging the parathyroid glands. *Oncosurgery*. 2013: 5 (1): 66-72. (In Russ.)

8. Clinical guidelines. Primary hyperparathyroidism. 2019. [Electronic resource]. Available at: [https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pgpt\\_09.12.2019.pdf](https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr_pgpt_09.12.2019.pdf). The link is active on 05/31/2021. (In Russ.)

9. Kasai E. T., da Silva J. W., Mandarim de Lacerda C. A. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. *Rev Esp Med Nucl*. 2008: 27:8-12.

10. RF patent for invention No. 2683743. Publ. 01.04.2019. Method for topical diagnosis and visualization of parathyroid adenomas in secondary and tertiary hyperparathyroidism / Makarov I.V., Kolsanov A. V., Zhirov V. V., Chaplygin S. S., Akhmataliev T. H., Boltovskaya V. A., Kopusov I. S., Sidorov A.Yu., Khokhlova D.O. Published on 01.04.2019. (In Russ.) Available at <https://patents.google.com/patent/RU2683743C1/ru>. Link active on 31.07.2021.

11. <https://www.georgtech.ru/wp-content/uploads/2019/09/SF-36-Оценка-качества-жизни.pdf>. (In Russ.)

## ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Костямин Ю. Д.<sup>1</sup>, Михайличенко В. Ю.<sup>2</sup>, Луценко Ю. Г.<sup>1</sup>, Греков И. С.<sup>1</sup>, Самарин С. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

<sup>2</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294051, бул. 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, Professor of the department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia, e-mail: pancreas1978@mail.ru

### Information about authors:

Kostyamin Yu. D., <http://orcid.org/0000-0003-0141-8719>

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

Lutsenko Yu. G., <http://orcid.org/0000-0002-9442-5207>

Grekov I. S., <http://orcid.org/0000-0002-6140-5760>

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

### РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать динамику ремоделирования ишемизированного левого желудочка в результате применения различных методик хирургической реваскуляризации миокарда с целью выявления оптимального способа коррекции ишемической митральной недостаточности. Материал и методы исследования. В статье представлены результаты лечения 97 больных с выраженной недостаточностью митрального клапана, низкой фракцией выброса левого желудочка и сопутствующими хирургически значимыми стенозами коронарных артерий. Всем пациентам было выполнено оперативное лечение: стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование. На основании данных эхокардиографии изучена динамика митральной недостаточности, фракции выброса левого желудочка, размеры левого желудочка. Результаты и их обсуждения. В результате данного исследования было выявлено, что оба метода хирургического лечения эффективны, однако в группе стентирования результативность лечения оказалась заметно выше, особенно если учесть, что пациенты в этой группе исходно были более тяжелыми. С высокой долей вероятности такие результаты обусловлены гибернацией миокарда вследствие проведенного искусственного кровообращения и/или неадекватной выполненной реваскуляризации. Выводы. Указанный подход лечения применим для исходно тяжелых (с высоким риском аортокоронарного шунтирования) больных со сниженной насосной функцией левого желудочка, 3 степенью регургитации на митральном клапане и симптомными стенозами венечных артерий. Выполнение коронарного стентирования первым этапом (а иногда единственным и основным) хирургического лечения приводит к достоверно значимым изменениям фракции выброса левого желудочка, конечного систолического и диастолического объемов, что в конечном итоге способствует уменьшению потока регургитации. Использование данного подхода позволяет более точно оценить влияние полноценной реваскуляризации миокарда в лечении ишемической митральной недостаточности у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка.

**Ключевые слова:** митральная недостаточность, левый желудочек, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, сердце.

## CHANGES IN THE LEFT VENTRICLE STRUCTURE AND MITRAL REGURGITATION AS A RESULT OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN DIABETIC PATIENTS

Kostyamin Yu. D.<sup>1</sup>, Mykhaylichenko V. Yu.<sup>2</sup>, Lutsenko Yu. G.<sup>1</sup>, Grekov I. S.<sup>1</sup>, Samarin S. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky

<sup>2</sup>Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky CFU, 295051, Simferopol, Russian Federation

### SUMMARY

The goal. Analysis of the dynamics of ischemic left ventricle remodeling as a result of using various methods of surgical myocardium revascularisation to optimize method for ischemic mitral insufficiency correcting. Methods. The article presents the results of treatment of 97 patients suffering from severe mitral valve insufficiency, low left ventricular output fraction and concomitant significant stenosis of coronary arteries. All patients underwent surgical treatment: coronary artery stenting or coronary artery bypassing. Results. As a result of this study, it was revealed that both methods of surgical treatment are effective, however, in the stenting group, the effectiveness of treatment was noticeably higher, especially if we consider that the patients in this group were initially more severe. With a high degree of probability, such results are due to myocardial hibernation due to cardiopulmonary bypass and/or inadequate revascularization performed. Conclusions. Thus, this therapeutic

method is applicable for initially severe (with a high risk of coronary artery bypassing) patients with reduced left ventricular pumping function, grade 3 mitral regurgitation and symptomatic coronary artery stenosis. Coronary stenting as the first stage (and sometimes the only one) of surgical treatment causes evident changes in the left ventricular output fraction, end systolic and diastolic volumes, which ultimately contributes to a decrease in the flow of regurgitation. The use of this method makes it possible to assess more accurately the effect of full-body myocardial revascularization in the treatment of ischemic mitral insufficiency in patients with low left ventricular output fraction.

**Keywords:** mitral insufficiency, left ventricle, ischemic heart disease, revascularization, heart.

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) методом ревакуляризации на современном этапе развития медицины позволило значительно снизить общую смертность от сердечно-сосудистой патологии во всем мире. В последнее время клинически чаще стали встречаться пациенты с сочетанием ИБС и митральной недостаточности, это связано с улучшением качества оказания медицинских услуг населению. Тем не менее, общее количество тяжелых осложнений, в том числе послеоперационной летальности, у больных с сопутствующей патологией митрального клапана остается высоким, несмотря на совершенствование методик ревакуляризации и ведения больных [1-4]. Вероятно, это во много обусловлено особенностью самой патологии, сроками и качеством диагностики, характером вмешательства и наличием преморбидного фона у таких больных [1; 2; 5]. На сегодняшний день среди наиболее грозных осложнений острого инфаркта миокарда остается развитие острой или хронической митральной недостаточности. Данная патология описывает поражение миокарда, возникающее вследствие постинфарктного ремоделирования камеры сердца, приводящее к нарушению функции клапанного аппарата. Существующие методы коррекции позволяют устранить патологическую регургитацию, однако вероятность рецидива составляет до 25%. Однако особую группу таких больных составляют пациенты с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (менее 30%). Традиционным подходом к лечению данной категории пациентов является выполнение коронарного шунтирования, протезирование (пластика) митрального клапана, а также резекция аневризмы левого желудочка (при наличии таковой) в условиях вспомогательного кровообращения [6-11]. Возникновение не купируемой сердечной недостаточности во время вмешательства (обычно на финальной стадии операции), вплоть до невозможности отключения аппарата искусственного кровообращения, является наиболее грозным осложнением вышеуказанного способа хирургического лечения. Кроме того, высокая продолжительность подобных вмешательств, особенно на фоне сочетания операционной травмы и длительности искусственного кровообращения более 120 минут, приводит к постперфузионному синдрому, что соответственно увеличивает продолжительность

госпитализации способствует возникновению различных осложнений в отдаленном периоде, нередко приводя к летальному исходу [12; 13]. Поэтому, принимая во внимание невозможность использования традиционных методик хирургического лечения у этой категории больных [14-17], делает актуальным определение оптимальной тактики хирургического вмешательства и поиск новых подходов в лечении, что и представляет одну из ключевых клинических задач кардиохирургии [18-22].

В мировой клинической практике описаны лишь единичные случаи применения малоинвазивных методов коррекции в лечении таких больных. Активно обсуждается применение методик эндоваскулярной коррекции митральной недостаточности, однако большая часть хирургов не учитывает возможности ремоделирования миокарда в результате применения методики стентирования коронарных артерий. Данная методика более безопасна (по сравнению с традиционным хирургическим лечением), позволяет достаточно быстро выполнить коррекцию гемодинамически значимых стенозов, тем самым уменьшив как минимум объем последующего хирургического лечения, а как максимум — позволить избежать такового [5]. Особенно актуален этот подход лечения у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, возникшей в результате перенесенных инфарктов, приведших к значимой митральной недостаточности.

Цель исследования. Анализ динамики ремоделирования ишемизированного миокарда ЛЖ при использовании различных методов хирургической ревакуляризации сердечной мышцы с целью определения оптимального способа коррекции ишемической митральной недостаточности.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу данной работы легли результаты хирургического лечения 93 пациентов за период с 2015 по 2020 гг. с митральной недостаточностью 2-3 степени, симптомными стенозами (окклюзиями) венечных артерий сердца, сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ. Симптомность стенозов подтверждалось данными объективных обследований: электрокардиографией (ЭКГ), холтеровским мониторингом, велоэргометрией, эхокардиографией (ЭхоКГ),

стресс-ЭхоКГ. Средний возраст пациентов составил  $65,4 \pm 4,7$  года. Превалировали пациенты старшего возраста: 60-70 лет — около 50 наблюдаемый (53,7%), 50-60 лет — 36 (38,7%), 40-50 лет — 7 (7,6%). Пациентов мужского пола было 26, женского — 67. В зависимости от количества пораженных венечных артерий пациенты были разделены на 3 группы: 30 (32,2%) пациентов с монопоражением коронарных артерий; 21 пациент (22,6%) — имели двухсосудистое поражение; 42 (45,2%) — имели трехсосудистое поражение коронарных сосудов. Из пораженных сосудов чаще всего значимые стенозы были в передней нисходящей артерии в 89 случаях, в 48 случаях стенозы огибающей ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии в 68 случаях. Для реваскуляризации применялось у 37 пациентов (39,8%) выполнялось стентирование как метод реваскуляризации миокарда, 56 (60,2%) пациентам выполнялось шунтирование коронарных артерий. Больным, имеющим умеренное снижение систолической функции ЛЖ (ФВЛЖ более 41 %) и недостаточность митрального клапана 2 степени (vena contracta 3,6-5,0 мм) выполнялось коронарное шунтирование, необходимость пластики/протезирования клапана определялось интраоперационно при помощи водной пробы и чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) после выполнения собственно шунтирования. Пациенты, которым было выполнено то или иное вмешательство на клапане в данное исследование не включались. Пациентам, у которых наблюдалось значимое снижение систолической функции ЛЖ (ФВЛЖ менее 40%) и выраженной митральной недостаточностью (vena contracta 6,0-8,0 мм) ввиду большого риска оперативного вмешательства методом шунтирования было выполнено стентирование симптом-зависимых коронарных артерий.

В процессе исследования применялись стандартные методы исследования (инструментальные, клинические и лабораторные). Результаты лечения больных анализировались в срок до 1 года. В результате исследования прослежено изменение степени недостаточности митрального клапана, изменение насосной функции ЛЖ путем измерения ФВЛЖ, конечного систолического размера (КСР), конечного диастолического размера (КДР) конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) до и после хирургической коррекции стенозов коронарных артерий. Применяемая методика лечения считалась эффективной при отсутствии специфических жалоб при умеренной физической нагрузке (соответствующей функциональному классу 2), достоверным снижением размеров левого желудочка (снижение КДО более чем на 12,5%, КСО на 12,5 %, снижением регургитации на митральном клапане на 1 степень (или снижение vena contracta более чем на 2 мм).

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США), определяя медиану (Me), и интерквартильный размах (Q1-Q3). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Значения считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Хроническая сердечная недостаточность II степени наблюдалась у 41 (44,1%) пациентов, IIб — у 28 (30,1%) пациентов и III — у 24 (25,8%) пациентов.

Исходные и конечные данные ЭхоКГ в группе стентирования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ у пациентов до и после стентирования

	Статистический показатель	До лечения	Через 5 суток	Через 30 суток	Через 12 месяцев
КДР, см	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	$6,89 \pm 0,36$ [6,21-7,34]	$5,77 \pm 0,27$ [5,32-32] 0,005	$5,62 \pm 0,27$ [5,04-5,91] 0,005	$5,59 \pm 0,2$ [5,05-5,89] 0,0001
КСР, см	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	$5,21 \pm 0,31$ [4,92-6,04]	$4,28 \pm 0,15$ [4,13-4,62] 0,005	$4,31 \pm 0,15$ [4,12-4,59] 0,005	$4,4 \pm 0,13$ [4,15-4,55] 0,005
КСО, мл	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	$158 \pm 13,5$ [146-179]	$96 \pm 16$ [84-117] 0,0001	$93 \pm 14$ [82-115] 0,005	$94 \pm 17,5$ [85-124] 0,005
КДО, мл	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	$220 \pm 24,5$ [187-242]	$162 \pm 22$ [136-189] 0,005	$160 \pm 21,5$ [128-185] 0,0001	$158 \pm 22$ [126-189] 0,0001
ФВ, %	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	$25,6 \pm 3,1$ [21,3-28,7]	$42,8 \pm 2,8$ [36,4-57,3] 0,005	$43,9 \pm 2,4$ [34,2-57,1] 0,005	$43,4 \pm 2,3$ [36,2-54,4] 0,005

Выявлено, что у данных пациентов статистически значимо снизился КДР (на 18,7 %), КСР — (на 15,6 %), КДО (на 26,7 %), КСО (на 39,8 %); что привело к повышению систолической функции ФВЛЖ (увеличение фракции выброса на 37,6%)

( $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное снижение диаметра волны регургитации на митральном клапане с 6,4 до 4,5 мм (снижение на 30,7%).

Исходные и конечные данные ЭхоКГ в группе шунтирования представлены в таблице 2.

Таблица 2

## Динамика ЭхоКГ у пациентов до и после коронарного шунтирования

	Статистический показатель	До лечения	Через 5 суток	Через 30 суток	Через 12 месяцев
КДР, см	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	6,86 $\pm$ 0,32 [6,44-7,07]	6,03 $\pm$ 0,17 [5,72-6,12] 0,001	5,98 $\pm$ 0,24 [5,68-6,15] 0,005	5,94 $\pm$ 0,27 [5,71-6,14] 0,005
КСР, см	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	5,36 $\pm$ 0,22 [5,12-5,65]	4,73 $\pm$ 0,14 [4,44-4,92] 0,0001	4,59 $\pm$ 0,18 [4,39-4,88] 0,0001	4,59 $\pm$ 0,14 [4,44-4,91] 0,0001
КСО, мл	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	109 $\pm$ 15 [88-135]	89 $\pm$ 18 [74-106] 0,005	90,5 $\pm$ 17 [72-106] 0,005	91 $\pm$ 17 [78-111] 0,005
КДО, мл	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	193 $\pm$ 22 [162-221]	162 $\pm$ 20,5 [136-184] 0,005	167 $\pm$ 22 [133-179] 0,005	164 $\pm$ 20,5 [135-181] 0,005
ФВ, %	$M \pm \sigma$ Me [Q1-Q3] p	42,4 $\pm$ 4,4 [40,2-49,5]	45,2 $\pm$ 3,05% [45,6-53,2] 0,0001	46,1 $\pm$ 3,3 [43,9-54,4] 0,0001	45,9 $\pm$ 2,6 [42,6-53,8] 0,0001

Выявлено, что у данных пациентов статистически значимо снизился КДР (на 12,4 %), КСР (на 13,4 %), КДО (на 16,3 %), КСО (на 13,4 %); что привело к повышению систолической функции ФВЛЖ (увеличение фракции выброса на 8,6%,  $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное снижение диаметра волны регургитации на митральном клапане с 4,4 до 3,3 мм (снижение на 25,2%).

Отмечено снижение степени хронической сердечной недостаточности и улучшение самочувствия у всех пациентов. У 39 (69,6%) пациента в группе шунтирования выявлено уменьшение функционального класса стенокардии и соответственно у 31 пациента в группе стентирования (83,7%). Желаемый эффект хирургического лечения наблюдался у — 71 (78%) больных. В течение 12 месяцев в группе стентирования умер 1 пациент (2,7 %), а в группе шунтирования — 3 пациента (5,35%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение сократимости левого желудочка при нагрузке изменяет силу воздействия на закрытие створок митрального клапана. Во время нагрузки возможны изменения геометрии ЛЖ, что может изменить ориентацию структур митрального аппарата и изменить степень митральной регургитации. С другой стороны, повышение сократимости ЛЖ может увеличить оттягивание створок митрального клапана и усилить выраженность митральной недостаточности.

Ишемическая митральная недостаточность в покое зависит от КДО, градиента систолического давления через отверстие регургитации и продолжительности систолы [18]. В процессе нагрузки градиент систолического давления повышается, продолжительность систолы уменьшается, и объем регургитации становится зависимым, главным образом, от площади отверстия митрального клапана.

Наше исследование посвящено выявлению механизмов ремоделирования миокарда ЛЖ после полной реваскуляризации. Исследование ишемической митральной регургитации в раннем постинфарктном периоде, в зависимости от локализации самого инфаркта весьма малочисленны. Частота ишемической митральной регургитации в популяции у пациентов с острым инфарктом миокарда составляет около 50% [4; 8; 21]. У 38% больных выявляют умеренную регургитацию, а 12% пациентов имеют среднюю и выраженную степень недостаточности [2-7]. Частота ишемической митральной регургитации у пациентов с хроническими формами ИБС (особенно с крупноочаговыми инфарктами миокарда в анамнезе) по разным данным колеблется от 18 до 47% [17; 18]. У пациентов с ФВ ниже 35% и мультисосудистым поражением коронарных артерий частота ишемической митральной регургитации достигает 61%.

Оптимальным подходом считается аортокоронарное шунтирование с протезированием (или пластикой) митрального клапана, однако данный подход не учитывает высокую длительность ис-

кусственного кровообращения и вызываемые им негативные эффекты [19-21].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нашего исследования была выявлена высокая эффективность обеих хирургических методик. Однако в группе стентирования эффективность лечения оказалась заметно выше, особенно, если учесть, что пациенты в этой группе исходно были более тяжелыми. С высокой долей вероятности такие результаты обусловлены гибернацией миокарда вследствие проведенного искусственного кровообращения и/или неадекватной реваскуляризации. В результате исследования отмечено достоверное увеличение шестимесячной выживаемости пациентов с данной патологией при использовании эндоваскулярных методов лечения. Возможность проведения реваскуляризации (в первую очередь эндоваскулярной) как первого, а возможно и единственного метода, позволяет снизить общие риски хирургического вмешательства на коронарных артериях, а также снизить риски последующего оперативного лечения митральной регургитации, если таковое вообще потребуется.

На основании полученных данных сделан вывод, что в результате ремоделирования сердечной мышцы происходит поступательное уменьшение фиброзного кольца митрального отверстия, что приводит к уменьшению степени регургитации на клапане ( $p < 0,05$ ). Ремоделирование происходит в результате хирургической коррекции стенозированных коронарных артерий, что приводит к восстановлению нормального коронарного кровотока в миокарде левого желудочка, уменьшению или полному исчезновению зон гибернации миокарда левого желудочка, повышению насосной функции миокарда ЛЖ.

Стентирование коронарных артерий для лечения клапанной патологии ишемического генеза применимо для исходно тяжелых больных (с высоким риском аортокоронарного шунтирования) со сниженной насосной функцией ЛЖ, 3 степенью регургитации на митральном клапане и симптомными стенозами венечных артерий. Выполнение коронарного стентирования первым этапом (а иногда единственным) хирургического лечения приводит к значимым изменениям КДО, КСО и ФВЛЖ. В результате ремоделирования происходит уменьшение диаметра митрального кольца, что проявляется уменьшением обратного тока через митральный клапан вплоть до отсутствия необходимости хирургической коррекции его функции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hammersting C., Schueler R., Welz A. Ischemic mitral regurgitation: pathomechanisms and current therapeutic options. *Internist (Berl)* 2013;54:39–40. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.034
2. Booher A., Chetcuti S., Bach D. The impact of percutaneous coronary intervention on ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2012;21:564–569.
3. Levine R., Hagège A., Judge D. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2017;12:689–710.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37:267–315.
5. Craig A. Thompson. *Textbook of cardiovascular Intervention.* Springer – Verlag London. 2014;19:376–379.
6. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J., De Bonis M., Hamm C., Holm P. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;21(36):2740-2790. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
7. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(4):945-950. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127
8. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения.* М.: Изд-во НЦССХим. А. Н. Бакулева РАМН, 2015.
9. De Brune B., Pijls N. H., Kalesan B., Barbato E. Tonino P., Piroth Z., Jagic N., Mobius Winckler S., Rioufol G., Witt N. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001
10. Хубулава Г. Г. Марченко С. П., Алексанян М. Г., Сизенко В. В., Кривопапов В. А., Кусай А. С., Наумов А. Б., Ополченев Д. П., Сухарев А. Е., Волков А. М. Пластика митрального клапана в сочетании с коронарным шунтированием у пациентов с ишемической митральной недостаточностью. *Вестн. Росс. военно-мед. акад.* 2013;41:7-9
11. Бокерия Л. А. Ишемическая митральная регургитация. Современные подходы к хирургическому лечению. *Анналы хирургии.* 2002;2:17-20.

12. Bursi F. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am. J. Med.* 2006;119:103-112.
13. Borger M. A. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann. Thorac. Surg.* 2006;81:1155-1163.
14. Gorman R. C. Ischemic mitral regurgitation. *Cardiac surgery in the adult.* New York: McGraw-Hill. 2003;1:751-769.
15. Bouma W. Chronic ischaemic mitral regurgitation: current treatment results and new mechanism-based surgical approaches. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2010;37:72-185. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.07.008
16. Cavalcante J. L. Global left ventricular remodeling, extent of inferior wall infarct, and mitral valve geometry are important predictors of mitral regurgitation severity than total infarct size in advanced ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2014;1:228-229. doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P229
17. Евсеев Е. П., Балакин Э. В., Айдамиров Я. А. Непосредственные результаты коррекции клапанных пороков сердца одномоментно с ритм-конвертирующей процедурой CoxMaе IV. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020;3:193-198. doi:10.17116/kardio202013031193
18. Золотухин Н. Н. Стационарный этап лечения и реабилитации больных с острым инфарктом миокарда при стентировании коронарных артерий. *Профилактическая медицина.* 2021;4:52-56.
19. Карева Е. Ю., Эфендиев В. У., Рахмонов С. С., Чернявский А. М., Лукинов В. Л. Отдаленная выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца после хирургической коррекции умеренной ишемической митральной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(9):13-19. doi: 10.18087/cardio.2019.9.2635
20. Мазанов М. Х., Чернявский П. В., Сагиров М. А., Бикбова Н. М., Харитоновна Н. И., Чернышев Д. В., Тимербаев А. В., Камбаров С. Ю. Ранние результаты после шунтирования коронарных артерий у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией левого желудочка. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020;9(3):377-382. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-377-382
21. Михайличенко В. Ю., Самарин С. А. Оценка влияния клеточной кардиомиопластики мезенхимальными стволовыми клетками на показатели метаболической активности кардиомиоцитов при экспериментальном инфаркте миокард. *Фундаментальные исследования.* 2015;1(4):789-792.
22. Гринцов А. Г., Михайличенко В. Ю., Алексеенко А. А., Нестеров Н. А., Шестопалова А. Д., Самарин С. А. Результаты трансплантации и ретрансплантации культур клеток поджелудочной

железы у больных молодого возраста, страдающих сахарным диабетом 1 типа. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3-2):86-91.

## REFERENCES

1. Hammersting C., Schueler R., Welz A. Ischemic mitral regurgitation: pathomechanisms and current therapeutic options. *Internist (Berl)* 2013;54:39–40. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.034
2. Booher A., Chetcuti S., Bach D. The impact of percutaneous coronary intervention on ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2012;21:564–569.
3. Levine R., Hagege A., Judge D. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2017;12:689–710.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37:267–315.
5. Craig A. Thompson. *Textbook of cardiovascular Intervention.* Springer – Verlag London. 2014;19:376–379.
6. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J., De Bonis M., Hamm C., Holm P. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;21(36):2740-2790. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
7. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(4):945-950. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127
8. Bockeria L.A., Gudkova R.G. *Cardiac and vascular surgery - 2014. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system.* М.: Publishing house Bakulev Institute, 2015.
9. De Brune B., Pijls N. H., Kalesan B., Barbato E. Tonino P., Piroth Z., Jagic N., MobiusWinckler S., Rioufol G., Witt N. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001
10. Khubulava G. G., Marchenko S. P., Aleksanyan M. G., Sizenko V. V., Krivopalov V. A., Kusay A. S., Naumov A. B., Opolchenov D. P., Sukharev A. E., Volkov A. M. Plasty of the mitral valve in combination with coronary artery bypass in patients with ischemic mitral insufficiency. *Vestn. Ross. military med. acad.* 2013;41:7-9.
11. Bokeria L. A. Ischemic mitral regurgitation. Modern approaches to surgical treatment. *Annals of Surgery.* 2002; 2: 17-20. 17.
12. Bursi F. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am. j. med.* 2006;119:103-112.

13. Borger M. A. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann. Thorac. Surg.* 2006;81:1155-1163.
14. Gorman R. C. Ischemic mitral regurgitation. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill. 2003;1:751-769.
15. Bouma W. Chronic ischaemic mitral regurgitation: current treatment results and new mechanism-based surgical approaches. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2010;37:72-185. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.07.008
16. Cavalcante J. L. Global left ventricular remodeling, extent of inferior wall infarct, and mitral valve geometry are important predictors of mitral regurgitation severity than total infarct size in advanced ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;1:228-229. doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P229
17. Evseev E. P., Balakin E. V., Aydamirov Ya. A. Immediate results of corrections tions of valvular heart defects simultaneously with rhythm-converting procedure CoxMae IV. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;3:193-198. doi: 10.17116 / kardio202013031193
18. Zolotukhin N. N. Treatment and rehabilitation of patients with acute infarction CT of the myocardium during stenting of coronary artery. *Preventive Medicine*. 2021;4:52-56.
19. Kareva E. Yu., Efendiev V. U., Rakhmonov S. S., Chernyavsky A. M., Lukinov V. L. Remote survival of patients with ischemic heart disease after surgical correction of moderate ischemic mitral insufficiency. *Cardiology*. 2019;59(9):13-19. doi: 10.18087 / cardio.2019.9.2635
20. Mazanov M. Kh., Chernyavsky P. V., Sagirov M. A., Bikbova N. M., Kharitonova N. I., Chernshev D. V., Timerbaev A. V., Kambarov S. Yu. Early results after coronary artery bypass in patients with severe ischemic dysfunction of the left ventricle. *Journal named after N. V. Sklifosovsky «Emergency medical care»*. 2020;9(3):377-382. doi: 10.23934 / 2223- 9022-2020-9-3-377-382
21. Mikhailichenko V. Yu., Samarin S. A. Estimated influence of cellular cardiomyoplasty with mesenhimal stem cells on parameters of metabolic activity of cardiomyocytes in experimental myocardial infarction *Fundamental research*. 2015;1(4):789-792.
22. Grintsov A. G., Mikhailichenko V. Yu., Alekseenko A. A., Nesterov N. A., Shestopalova A. D., Samarin S.A. Results of transplantation and retransplantation of pancreatic cell culture in young patients suffering from type 1 diabetes mellitus. *Tavrishesky mediko-biologicheskyy vestnik*. 2017;20 (3-2):86-91

## «ОТКРЫТЫЕ» АДРЕНАЛЭКТОМИИ В ЭПОХУ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Котельникова Л. П.<sup>1,2</sup>, Федачук А. Н.<sup>2</sup>, Мокина Г. Ю.<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, г. Пермь, ул. Петропавловская, 28. Электронная почта - splaksin@mail.ru

**For correspondence:** Lyudmila P. Kotelnikova - MD, Professor, head of the Surgical department with the course of cardiovascular surgery and invasive cardiology, E.A.Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.614000, Russian Federation, Perm, Kuibyshev str., 43. E-mail: splaksin@mail.ru

### Information about authors:

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

**Fedachuk A. N.**, <https://orcid.org/0000-0001-5756-8981>

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

### РЕЗЮМЕ

Цель - ретроспективно оценить адекватность выбора хирургического доступа для выполнения адrenaлэктомии. Материал и методы. С 1990 по 2010 год с применением «открытых» доступов оперировано 115 пациент по поводу опухолей надпочечников. С 2011 года выполнено еще 150 адrenaлэктомий, из них 111 – лапароскопических, 39 – «открытых». Ретроспективно оценивали возможность выполнения видеоэндоскопических вмешательств с учетом морфологической структуры удаленной опухоли надпочечника, ее размеров, наличия инфильтрации забрюшинной клетчатки у пациентов, прооперированных «открытым» доступом. Анализировали случаи конверсии при лапароскопических вмешательствах. Результаты. С 1990 по 2010 годы в качестве «открытого» хирургического доступа в большинстве случаев (82,62%) использовали различные варианты торакофренолюмботомии. Послеоперационные осложнения возникли у 11 пациентов (20%): экссудативный плеврит (9) и нижнедолевая пневмония (2). С 2011 по 2020 годы выполнено 150 адrenaлэктомий, из них только в 26% случаев использовали «открытые» доступы. По мере накопления опыта уменьшалось количество «открытых» адrenaлэктомий по поводу аденом, феохромоцитом, метастазов. При адренокортикальном раке сохранилось преобладание «открытых» хирургических вмешательств. При ретроспективной оценке установлено, что из 39 «открытых» операций 23 (58,97%) могли быть выполнены лапароскопическим доступом. Конверсий при лапароскопических адrenaлэктомиях было 8 (7,2%). В двух случаях - по техническим причинам, в 3 (2,7%) - из-за недооценки результатов предоперационного обследования, еще в 3 случаях (2,7%) операцию начинали с лапароскопии, а затем переходили на «открытый» доступ. При сравнении адекватности выбора хирургического доступа оказалось, что при выполнении сразу «открытого» вмешательства значимо чаще упускали возможность выполнения эндохирургической операции, чем приходилось производить конверсию при лапароскопической адrenaлэктомии (p=0,000, точный критерий Фишера). Заключение. В сомнительных случаях для определения возможности безопасного и радикального удаления опухоли надпочечника следует хирургическое вмешательство начинать с лапароскопии.

**Ключевые слова:** опухоли надпочечников, хирургический доступ, адrenaлэктомия, лапароскопия.

## «OPEN» ADRENALECTOMIES IN THE AGE OF VIDEO ENDOSCOPIC TECHNOLOGIES

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

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

<sup>2</sup>Perm Krai Clinical Hospital, 614000, Perm, Russian Federation

### SUMMARY

The aim of the study was to estimate the applicability of "open" and laparoscopic accesses for adrenalectomy. Material and methods. From 1990 to 2010, 115 patients were operated on for adrenal tumors using «open» approaches. Since 2011, 150 more adrenalectomies have been performed, including 111 laparoscopic and 39 «open» ones. The possibility of performing video endoscopic interventions was retrospectively evaluated, taking into account the morphological structure of the removed adrenal tumor, its size, and the presence of retroperitoneal tissue infiltration in patients operated with «open» access. The cases of conversion during laparoscopic interventions were analyzed. Results. From 1990 to 2010, different options of thoracophrenolumbotomy were used as «open» surgical access in most cases (82.62%). Postoperative complications occurred in 11 cases (20%): pleural effusion (9) and pneumonia (2). From 2011 to 2020, 150 adrenalectomies were performed, only in 26% «open» approaches were used. With the accumulation of experience, the number of «open» adrenalectomies for adenomas, pheochromocytomas, and metastases decreased. In adrenocortical cancer, the predominance of «open» surgical interventions remained. A retrospective evaluation revealed that out of 39 «open» operations 23 (58.97%) could have been performed by laparoscopic access. There were eight conversions during laparoscopic

adrenalectomies (7.2%). In two cases - for technical reasons, in three (2.7%) - due to underestimation of the results of the preoperative examination, in three more cases (2.7%), the operation was started with laparoscopy, and then switched to «open» access. When comparing the adequacy of the choice of surgical access, it turned out that when performing an «open» intervention at once, the possibility of performing an endosurgical operation was significantly more often missed than it was necessary to perform a conversion during laparoscopic adrenalectomy ( $p=0.000$ , Fisher's exact criterion). Conclusion. In doubtful cases, to determine the possibility of safe and radical removal of the adrenal tumor, surgical intervention should begin with laparoscopy.

**Key words: adrenal tumors, adrenalectomy, surgical access, laparoscopy**

Успех хирургического лечения больных с опухолями надпочечников во многом зависит от выбора рационального хирургического доступа. Начиная с 1992 года, когда Мишель Гагнер впервые опубликовал результаты лапароскопических адреналэктомий по поводу феохромоцитомы и кортикостеромы, видеоэндоскопические методы удаления надпочечников стали активно внедряться в медицинскую практику [1]. В настоящее время, хирурги используют лапароскопические, ретроперитонеальные и трансторакальные доступы [2; 3]. Эти вмешательства служат «золотым стандартом» хирургического лечения опухолей надпочечников, имея множество преимуществ перед «открытыми» вмешательствами. В тоже время, полностью отказаться от «открытых» адреналэктомий пока не получается. Если исключить интраоперационные осложнения (кровотечения, повреждения окружающих органов), которые зависят от опыта хирурга и служат поводом для конверсии, есть объективные причины, определяющие необходимость применения «открытых» операций. К ним относят большие размеры опухоли надпочечников, злокачественный их характер с инвазией в соседние органы и крупные сосуды, выраженный спаечный процесс в брюшной полости и забрюшинном пространстве после перенесенных ранее «открытых» вмешательств [4; 5; 6]. Чем больше опухоль надпочечника, тем выше процент злокачественных образований среди них. Так, при диаметре опухоли от 4 до 6 см злокачественные формы диагностируют в 6-12 % случаев, от 6 до 8 см – в 25%, более 8 см – в 47% [3, 5, 6]. Хирургический доступ при адреналэктомии должен обеспечить безопасность оперативного вмешательства и его онкологическую эффективность. Его выбор остается дискуссионным вопросом.

Цель – ретроспективно оценить адекватность выбора хирургического доступа для выполнения адреналэктомии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1990 по 2010 год в первом хирургическом отделении Пермской краевой клинической больницы с применением «открытых» доступов оперировано 115 пациент по поводу опухолей надпочечников. С 2011 года начали выполнять лапароскопические адреналэктомии. За период с 2011 по

2020 год выполнено еще 150 адреналэктомий, что составило 1,66% всех плановых госпитализаций, из них лапароскопических - 111, «открытых» - 39. Ретроспективно оценивали возможность выполнения видеоэндоскопических вмешательств с учетом морфологической структуры удаленной опухоли надпочечника, ее размеров, наличия инфильтрации забрюшинной клетчатки, увеличенных лимфоузлов, прорастания в другие органы у пациентов, прооперированных «открытым» доступом. Учитывали случаи конверсии при лапароскопических вмешательствах, анализировали течение послеоперационного периода.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6,0, Excel 2003. Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее арифметическое значение,  $m$  – взвешенное арифметическое целое. Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах, учитывая ненормальность распределения выборки, использовали стандартные методы непараметрической статистики. Различия между отдельными группами устанавливали с помощью точного критерия вероятности Фишера для таблиц 2x2. Пороговый уровень статистической значимости ( $p$ ) принят 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

С 1990 по 2010 годы в качестве «открытого» хирургического доступа у 55 (47,87%) больных использовали торакофренолюмботомию (ТФЛТ), у 22 (19,1%) – торакофренолюмботомия из мини-доступа, у 18 (15,65%) – люмботомию, у 10 (8,69%) – лапаротомию, еще у 10 (8,69%) – торакофренолюмболапаротомию (ТФЛЛТ). Для адреналэктомии чрезбрюшинным доступом применили срединную лапаротомию (5) и косой разрез в левом подреберье (5). Чаще всего применяли ТФЛТ, так как она обеспечивала оптимальные условия. Преимуществами этого доступа являются широкий оперативный простор, угол операционного действия до 90° при небольшой глубине операционной раны, лучшие условия подхода к надпочечниковой вене, возможность удобного манипулирования на нижней полой вене и безопасного удаления больших опухолей вместе с

2021, том 24, № 2

забрюшинной клетчаткой. ТФЛТ применяли при образованиях надпочечников более 5 см в диаметре, гормонально активных опухолях. При образованиях малого размера использовали ТФЛТ из мини-доступа. В 20% (23) случаев дополнительно выполнены симультанные операции: холецистэктомия (10), фенестрация кист почек (3) и печени (2), резекция печени (2), нефрэктомия (2), резекция желудка (1).

Послеоперационные осложнения возникли у 11 пациентов (20%) после адреналэктомии со

вскрытием плевральной полости: экссудативный плеврит (9) и нижнедолевая пневмония (2). В пяти случаях им потребовалась плевральная пункция и в двух наблюдениях – торакоскопия с дренированием плевральной полости.

С 2011 по 2020 годы выполнено 150 адреналэктомий по поводу различных опухолей надпочечников. За этот период только в 26% случаев использовали «открытые» доступы. Структура патологии надпочечников приведена в таблице 1.

Таблица 1

## Структура патологии надпочечников с 2011 года по 2020 год

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Всего
Феохромоцитома	1	2	2	2	4	5	-	3	3	4	26
АКР	1	-	1	2	2	2	1	2	2	2	15
Альдостерома	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Киста	1	1	-	2	-	-	-	1	1	-	6
Миелолипома	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
Тератома	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Гематома	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Аденома	9	11	11	10	9	8	6	8	9	6	87
МТС рака в надпочечник	-	1	2	2	1	1	1	-	-	2	10

По мере накопления опыта соотношение «открытых» и лапароскопических вмешательств изменялось в пользу последних и составило в 2011-2013 годах 2:1, в 2014-2016 г. – 1:3,5,

в 2017-2018 г. – 1:4 и в 2019-2020 г. – 1:5,4. В целом за 10 лет лапароскопических адреналэктомий было выполнено в 2,85 раза больше, чем «открытых» (таб.2).

Таблица 2

## Хирургические доступы при различной патологии надпочечников

Патология надпочечников	«Открытые» адреналэктомии	Лапароскопические адреналэктомии	Всего
Аденомы	15	71	86
Феохромоцитомы	9	17	26
АКР	10	5	15
Метастазы	4	6	10
Гематома	1	-	1
Кисты	-	7	7
Альдостеромы	-	2	2
Миелолипомы	-	2	2
Тератомы	-	1	1
Всего	39	111	150

В двух случаях, при метастатическом поражении (1) и гормонально-неактивных аденомах (1),

процесс был двусторонним. У одного пациента с феохромоцитомой и еще одного с адреналэктомией

тикальным раком (АКР) в том же надпочечнике дополнительно обнаружена светлоклеточная аденома коркового слоя.

Возможность удаления надпочечника лапароскопическим доступом оценивали в зависимости от локализации и размеров опухоли, наиболее вероятной морфологии опухоли по данным КТ с контрастированием, а также необходимости выполнения симультанных операций, наличия спаечного процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве после ранее проведенных «открытых» вмешательств.

Показанием к «открытой» адреналэктомии считали большой размер опухоли по данным КТ (средний размер удаленной опухоли «открытым» доступом составил  $9,64 \pm 3,9$  см), подозрение на злокачественную природу опухоли с инвазией в забрюшинную клетчатку. К относительным противопоказаниям к лапароскопической адреналэктомии относили перенесенные ранее операции на верхнем этаже брюшной полости и забрюшинном пространстве на стороне опухоли.

Учитывая частое развитие экссудативного плеврита после адреналэктомий из ТФЛТ, последние 10 лет чаще стали применять чрезбрюшинные доступы, как менее травматичные и обеспечивающие достаточный оперативный простор. В качестве «открытого» хирургического доступа использовали углообразный разрез с поворотом в соответствующую сторону (13), косой подреберный разрез Кохера (11), ТФЛТ (10) и верхнесрединную лапаротомию (5).

При подозрениях на злокачественную природу новообразования надпочечника производили удаление клетчатки верхнего паранефрия. Размер опухолей, удаленных «открытым» способом, колебался от 4 и до 17 см и в среднем составил  $9,64 \pm 3,9$  см. Только у восьми пациентов (20,51%), оперированных «открытым» доступом, размер опухоли был менее пяти сантиметров, причем в 5 случаях при морфологическом исследовании выявлены злокачественные новообразования или метастазы, в трех - феохромоцитомы. В то же время инфильтрации забрюшинной клетчатки во время операции не было обнаружено, следовательно, эти операции можно было выполнить лапароскопическим доступом.

С 2011 по 2014 год постепенно уменьшалось количество «открытых» адреналэктомий по поводу адреналкортикальных аденом. С 2015 года все опухоли надпочечников с КТ- характеристиками аденомы удалены лапароскопическим доступом. При феохромоцитомах лапароскопические вмешательства использованы в два раза чаще, чем «открытые». Размеры опухолей хромоаффинной ткани, удаленных «открытым» способом, варьировали от 6 до 15 см. При адреналкортикальном

раке, наоборот, сохранилось преобладание «открытых» хирургических вмешательств. Размеры опухоли при этом колебались от 6 до 17 см с инфильтрацией забрюшинной клетчатки и в трех случаях с инвазией верхнего полюса почки, в одном – ворот селезенки. Чаще стали выполнять лапароскопические адреналэктомии по поводу метастазов злокачественных новообразований молочной железы, легкого, т.к. технически выполнение оперативного вмешательства значительно проще, чем АКР за счет отсутствия инвазии окружающей клетчатки. При ретроспективной оценке лапароскопические адреналэктомии могли быть выполнены в 15 случаях при светлоклеточных аденомах, а также у 8 пациентов с феохромоцитомами, АКР и метастазами диаметром не более 5 см. Следовательно, из 39 «открытых» операций 23 (58,97%) могли быть произведены мини-инвазивно.

Девяти пациентам (23,07%) дополнительно сделаны симультанные операции: резекция печени (3), нефрэктомия (3), грыжесечение (2), спленэктомия (1). Первым этапом симультанного хирургического вмешательства выполняли удаление надпочечника. Трех больным АКР произведена ТФЛТ, адреналэктомия и нефрэктомия в связи с прорастанием опухоли надпочечника в верхний полюс почки. Адреналэктомия и спленэктомия также по поводу АКР выполнена из чрезбрюшинного левого углового разреза.

После «открытых» операций, выполненных за последние 10 лет, послеоперационные осложнения возникли в 5,13% случаев, что значительно меньше по сравнению с предыдущим периодом ( $p=0,038$ , точный критерий Фишера). У 1 пациента (3,3%) развился экссудативный плеврит слева, потребовавший однократной пункции плевральной полости. Было удалено 500 мл серозной жидкости. У одного пациента по данным УЗИ обнаружено скопление экссудата в ложе удаленной опухоли объемом 200 мл. Произведена чрескожная пункция под контролем УЗИ, удалено 200 мл геморрагической жидкости.

Из 111 пациентов, оперированных лапароскопическим доступом, у 17 диагностированы феохромоцитомы (15,31%), у пяти (4,5%) – адреналкортикальный рак, еще у шести (5,4%) - метастазы злокачественных опухолей другой локализации (таб.2). Размеры опухолей колебались от 21 мм до 10 см без инфильтративных изменений забрюшинной клетчатки по данным КТ. Средний размер опухолей, удаленных лапароскопическим доступом, составил  $5,97 \pm 2,76$  см. У пациентов с опухолями более 5 см дополнительно производили удаление окружающей паранефральной клетчатки. В трех случаях при феохромоцитомах диаметром 8-10 см выполнена гибридная адре-

налэктомия, что ускорило процесс мобилизации, не влияя на течение интра-, послеоперационного периода и продолжительность госпитализации. В пяти случаях при морфологическом исследовании диагностирован АКР первой (1), второй (3) и третьей (1) стадии. Размер опухоли надпочечников при этом колебался от 1,5 до 8 см.

Конверсий было 8 (7,2%). По техническим причинам в 2011-2012 годах – две из-за кровотечения в результате миграции клипсы с культи надпочечниковой вены. После конверсии кровотечения остановлено прошиванием ее устья проленом 5-0. В трех случаях (2,7%) причиной конверсии послужила недооценка результатов предоперационного обследования: на операции обнаружен выраженный ретроперитонеальный фиброз на фоне хронической гематомы надпочечника (1), прорастание АКР ворот левой почки (1). В одном случае конверсия в лапаролумботомию предпринята при наличии рецидива феохромоцитомы диаметром 47 мм после лапароскопической адреналэктомии два года назад. На повторной операции обнаружен выраженный рубцово-спаечный процесс под печенью, что потребовало конверсии и «открытой» адреналэктомии без интра- и послеоперационных осложнений. Учитывая сложности дооперационной диагностики морфологической структуры опухоли, оценки выраженности инфильтрации забрюшинной клетчатки, еще в трех случаях (2,7%) операцию начинали с лапароскопии, а затем переходили на «открытый» доступ. При сравнении адекватности выбора хирургического доступа оказалось, что при выполнении сразу «открытого» вмешательства значимо чаще упускали возможность выполнения эндохирургической операции, чем приходилось производить конверсию при лапароскопической адреналэктомии ( $p=0,000$ , точный критерий Фишера).

Одиннадцати пациентам (9,9%) одновременно произведена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита и одному – лапароскопическое удаление гастроинтестинальной опухоли желудка.

В одном случае (0,9%) диагностировано послеоперационное осложнение. В ложе удаленной опухоли сформировалась забрюшинная гематома размерами 72x50x38 мм, которая не потребовала дополнительного лечения.

Из пяти пациентов, оперированных по поводу АКР лапароскопическим доступом, у четырех признаков местного рецидива опухоли или метастатического поражения троакарных доступов в течение 1-3 лет не обнаружено. Одна пациентка обратилась повторно через 1 год после лапароскопической адреналэктомии по поводу АКР слева 2 стадии. До операции у нее была диагностирована аденома левого надпочечника размерами 48 мм.

При диспансерном осмотре через 12 месяцев был выявлен рецидив в зоне удаленной опухоли без признаков отдаленного метастазирования. Она была повторно оперирована. Выполнена «открытая» адреналэктомия с удалением забрюшинной клетчатки слева, парааортальная лимфодиссекция торакофренолюмботомным доступом. В последующем было проведено 8 курсов полихимиотерапии. В настоящее время получает митотан и находится под наблюдением онколога. Через 2 года после повторного вмешательства данных за рецидив нет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По мере накопления опыта эндовидеохирургических вмешательств на надпочечниках, разработки вариантов КТ-планирования доступов и совершенствования дооперационной диагностики морфологической структуры опухоли, расширяются показания к мини-инвазивной адреналэктомии [2-4]. При наиболее вероятном диагнозе по результатам предоперационного обследования гормононеактивной аденомы надпочечника, даже при ее больших размерах (более 8 см), выполнимо эндохирургическое вмешательство [10; 11]. По нашим данным, 15 адреналэктомий по поводу аденокортикальных аденом диаметром более 5 см, выполненных «открытым» доступом, были оперированы в первые три года внедрения в практику лапароскопических адреналэктомий, при ретроспективной оценке могли быть удалены этим способом. Необходимость «открытых» адреналэктомий в настоящее время остается при злокачественных первичных и вторичных опухолях надпочечников, а также при феохромотомах больших размеров [2-4, 7]. Остается открытым вопрос, какой размер опухоли позволяет сделать операцию безопасно и радикально эндоскопическим способом. Накопив определенный опыт, мы также выполняем лапароскопические адреналэктомии при опухолях от 5 до 10 см. Полностью отказывались от видеондохирургических вмешательств при наличии инфильтрации забрюшинной клетчатки, инвазии в другие органы при больших размерах опухоли (10 см и более) надпочечника по данным КТ. Тем не менее, многие хирурги успешно выполняют эндоскопические адреналэктомии при образованиях 6, 8, 10, 12 и даже 17 см [3; 5; 7; 8]. Поскольку размер опухоли не является единственным параметром, по которому определяется возможность эндоскопической адреналэктомии, а данные КТ не всегда позволяют оценить наличие инвазии в забрюшинную клетчатку, в трех случаях начинали операцию с лапароскопии и затем переходили на «открытый» доступ. Такой подход при феохромотомах описан в работах ряда хирургов [3; 7; 9; 12].

Еще несколько лет назад АКР считался противопоказанием к эндохирургическим вмешательствам. Сейчас, во многих исследованиях, в небольших группах пациентов получены удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты лапароскопической адреналэктомии по поводу АКР [10; 11; 13]. Наш опыт лапароскопических операций при АКР не велик, размер опухоли колебались от 1,5 до 8 см. Через год возник местный рецидив после удаления опухоли диаметром 48 мм en-block и R0-резекции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ретроспективном анализе «открытых» и лапароскопических адреналэктомий установлено, что почти 60% «открытых» вмешательств могли быть выполнены миниинвазивно, а конверсия по причине инвазии в забрюшинную клетчатку опухоли надпочечников потребовалась в 5,4%. При выполнении сразу «открытого» вмешательства достоверно чаще упускали возможность выполнения эндохирургической операции, чем приходилось производить конверсию при лапароскопической адреналэктомии.

В сомнительных случаях для определения возможности безопасного и радикального удаления опухоли надпочечника целесообразно хирургическое вмешательство начинать с лапароскопии.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

#### ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992; 327 (14):1033. doi: 10.1056/nejm199210013271417
2. Садриев О. Н., Маризоева М. М., Кодиров А. Р. Хирургические доступы для адреналэктомии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2017;1:124-131. doi:10.2388/J2017124-131.
3. Хрипун А. И., Махуова Г. Б., Авдеева Т. Ф., Юсуфов М. П. Прогресс в хирургии надпочечников: дальнейшее расширение показаний к золотому стандарту лечения. *Эндокринная хирургия.* 2019; 13(2):65-74. doi:10.14341/serg10233.
4. Ромашенко П. Н., Железняк И. С., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г. Способ проектирования хирургического доступа для адреналэктомии при помощи 3D-моделирования. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020; 23 (2): 165-171. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-165-171.

5. Стегний К. В., Кулакова Т. А., Двойникова Е. Р., Гончарук Р. А., Морозова А. М., Цыганкова О. Г., Кречотень А. А., Дмитриев М. О., Сорока А. К., Моргун А. А. Опыт эндоскопического лечения пациентов с новообразованиями надпочечников. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020; 1:55-59. doi:10.34215/1609-1175-2020-1-55-59

6. Alemanno G., Bergamini C., Prosperi P., Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. *Updates Surg.* 2017; 69(2):119-625. doi:10.1007/s13305-016-0441-0.

7. Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А. Современное состояние проблемы диагностики и хирургического лечения метастатических опухолей надпочечников: анализ двадцатилетнего опыта и данных литературы. *Проблемы эндокринной патологии.* 2017;1(59):87-97. doi.org/10.21856/j-PEP.2017.1.09

8. Abraham G P., Siddaiah A T., Das K., Krishnamohan R., George D P., Abraham J J., Chandramathy S K. Laparoscopic extirpation of giant adrenal ganglioneuroma. *J Minim Access Surg.* 2014;10(1):45-47. doi: 10.4103/0972-9941.124479.

9. Gumbs A. A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(3): 483-499. doi: 10.1016/j.beem.2006.07.010.

10. Bozkurt I H., Arslan M., Yongue T., Degirmenci T., Koras O., Gunlusov B., Minareci S. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal masses: is it really more complicated? *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2015; 31(12): 644-648. doi: 10.1016/j.kjms.2015.09.005.

11. Sahbaz N A., Dural A C., Akarsu C., Gusey D., Kulus M., Dogansen S C., Mert M., Alis H. Transperitoneal laparoscopic surgery in large adrenal masses. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020; 15(1): 106-111. doi: 10.5114/wiitm.2019.85177.

12. Shen W T., Sturgeon C., Clark O H., Duh Q Y., Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery.* 2004; 136(6): 1129-1137. doi: 10.1016/j.surg.2004.05.058.

13. Кривошеев А. В., Бритвин Т. А., Белошицкий М. Е. Лапароскопическая адреналэктомия в хирургическом лечении адреналкортикального рака. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019; S1:75-78.

#### REFERENCES

1. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992; 327 (14):1033. doi: 10.1056/nejm199210013271417
2. Sadriev O. N., Marizoeva M. M., Kodyrov A. P. Surgical approaches for adrenalectomy. *Eruditio*

Juvenium. 2017; 1:124-131. doi:10.2388/J2017124-131.

3. Khripun A. I., Makhuova G. B., Avdeeva T. F., Yusufov M. P. Progress in adrenal surgery: future widening of indications for the gold standard. *Endocrine Surgery*. 2019; 13 (2):65-74. doi:10.14341/serg10233.

4. Romashchenko P. N., Zheleznyak I. S., Maistrenko N. A., Blumina S. G. Method for designing surgical access for adrenalectomy using 3D-modeling. *Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik*. 2020; 23 (2): 165-171. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-165-171.

5. Stegnyy K. V., Kulakova T. A., Dvoynikova E. R., Gonchruk R. A., Morozova A. M., Tsygankova O. G., Krekoten A. A., Dmitriev M. O., Soroka A. K., Morgun A. A. Experience in endoscopic treatment of patients with adrenal neoplasms. *Pacific medical journal*. 2020; 1:55-59. doi:10.34215/1609-1175-2020-1-55-59

6. Alemanno G., Bergamini C., Prosperi P., Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. *Updates Surg*. 2017; 69(2):119-625. doi:10.1007/s13305-016-0441-0.

7. Beloshitsky M. E., Britvin T. A. Current state of diagnosis and surgical treatment of metastatic tumors of the adrenal glands: analysis of twenty-year experience and literature data. *Problems of endocrine pathology*. 2017;1(59):87-97. doi:10.21856/j-PEP.2017.1.09

8. Abraham G P., Siddaiah A T., Das K., Krishnamohan R., George D P., Abraham J J, Chandramathy SK. Laparoscopic extirpation of giant adrenal ganglioneuroma. *J Minim Access Surg*. 2014;10(1):45-47. doi: 10.4103/0972-9941.124479.

9. Gumbs A. A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(3): 483-499. doi: 10.1016/j.beem.2006.07.010.

10. Bozkurt I H., Arslan M., Yongue T., Degirmenci T., Koras O., Gunlusov B., Minareci S. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal masses: is it really more complicated? *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2015; 31(12): 644-648. doi: 10.1016/j.kjms.2015.09.005.

11. Sahbaz N A., Dural A C., Akarsu C., Gusey D., Kulus M., Dogansen S C., Mert M., Alis H. Transperitoneal laparoscopic surgery in large adrenal masses. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020; 15(1): 106-111. doi: 10.5114/wiitm.2019.85177.

12. Shen W T., Surgeon C., Clark O H., Duh Q Y., Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery*, 2004; 136(6): 1129-1137. doi: 10.1016/j.surg.2004.05.058.

13. Krivosheev A. V., Britvin T. A., Beloshitsky M. E. Laparoscopic adrenalectomy in surgical treatment of adrenocortical carcinoma. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2019; S1:75-78.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Магомедов М. М., Абдулхаликов А. С.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» 367000 Российская Федерация, Махачкала, просп. Ленина 1

**Для корреспонденции:** Магомедов Мухума Магомедович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФПК и ППС с эндоскопической хирургии Дагестанского государственного медицинского университета, Республика Дагестан 367003 г. Махачкала ул. Ушакова 4Б кв. 18 e-mail: muxuma@mail.ru

**For correspondence:** Mukhuma M. Magomedov Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery of the FPC and the Faculty of Endoscopic Surgery of the Dagestan State Medical University. Republic of Dagestan, 367003, Makhachkala, Russia, Ushakov str. 4B sq. 18 e-mail: muxuma@mail.ru

### Information about authors:

Магомедов М. М., <http://orcid.org/0000-0002-3335-525X>

Абдулхаликов А. С., <http://orcid.org/0000-0002-6000-2424>

### РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможные предикторы послеоперационного гипопаратиреоза и разработать объективной оценки частоты развития осложнений. Материалы и методы. В этом ретроспективном исследовании был включен 681 пациент, из них 94 (13,8%) мужчины и 587 (86,2%) женщин. С помощью логистической регрессии были проанализированы возможные взаимосвязи между демографическими характеристиками, операционными данными и показателями предоперационного обследования для выявления возможных предикторов развития послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза. Послеоперационный транзиторный гипопаратиреоз имел место у 125 (18,6%) пациентов, а стойкий гипопаратиреоз — у 16 (2,3%) пациентов. Результаты. В мультивариантном анализе значимыми факторами риска, ассоциированными с транзиторным послеоперационным гипопаратиреозом, были женский пол ( $P < 0,001$ , ОШ = 0,468), максимальный диаметр удаленной ткани ( $P < 0,011$ , ОШ = 1,198), объем резекции щитовидной железы ( $P < 0,001$ , ОШ = 2,887), длительность операции ( $P = 0,035$  ОШ = 1,008), предоперационный сывороточный уровень кальция ( $P < 0,001$ , ОШ = 0,028). Основными факторами риска, связанными со стойким послеоперационным гипопаратиреозом, были объем резекции щитовидной железы ( $P < 0,003$ , ОШ = 5,398), длительность операции ( $P = 0,021$ , ОШ = 0,913), послеоперационный уровень ПТГ ( $P < 0,001$ , ОШ = 1,199). Выводы. Предикторами развития транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза являются женский пол, объем резекции щитовидной железы, длительность операции и предоперационный уровень сывороточного кальция. Объем резекции и длительность операции также были факторами риска развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. Кроме того, если уровень паратгормона (ПТГ) в ранние часы после операции был ниже нормы, это имело прогностическую значимость в отношении развития стойкого гипопаратиреоза.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, гипокальциемия, щитовидная железа, паратгормон, хирургия щитовидной железы.

### PREDICTORS OF POST-THYROIDECTOMY HYPOPARATHYROIDISM

Magomedov M. M., Abdulchalikov A. A.

Dagestan State Medical University

### SUMMARY

Objective. To study possible predictors of postoperative, hypoparathyroidism and develop an objective assessment of the complication incidence rate. Materials and Methods. The retrospective study included 681 patients, of whom 94 were male (13.8 %) and 587 were female (86.2 %). Possible relationships between demographics, operational data, and perioperative screening data were analyzed using logistic regression to identify potential predictors for developing postoperative transient hypoparathyroidism. Postoperative transient hypoparathyroidism occurred in 125 patients (18.6 %), and persistent hypoparathyroidism – in 16 patients (2.3 %). Results. The multivariate analysis showed that significant risk factors associated with transient postoperative hypoparathyroidism were the female sex ( $P < 0.001$ , OR = 0.468), maximum diameter of removed tissue ( $P < 0.011$ , OR = 1.198), extent of thyroid resection ( $P < 0.001$ , OR = 2.887), duration of surgery ( $P = 0.035$ , OR = 1.008), preoperative serum calcium level ( $P < 0.001$ , OR = 0.028). The main risk factors associated with persistent postoperative hypoparathyroidism were the extent of thyroid resection ( $P < 0.003$ , OR = 5.398), duration of surgery ( $P = 0.021$ , OR = 0.913), and postoperative PTH level ( $P < 0.001$ , OR = 1.199). Conclusions. Predictors for developing postoperative transient hypoparathyroidism are the female sex, the extent of thyroid resection, duration of surgery, and the preoperative serum calcium level. The extent of thyroid resection and duration of surgery were also risk factors for the development of persistent postoperative hypoparathyroidism. In addition, if the level of parathyroid hormone (PTH) was below normal in the early hours post-surgery, this had a predictive value towards development of persistent hypoparathyroidism.

**Keywords:** hypoparathyroidism, hypocalcemia, thyroid gland, parathyroid hormone, thyroid surgery.

Введение. Хирургическое лечение является приемлемым и общепризнанным методом лечения многоузлового зоба [1]. Наиболее частыми показаниями к операции являются компрессионный синдром (дисфагия и одышка), загрудинное расположение, подозрение на злокачественную природу опухоли [2-3]. Женщины чаще страдают заболеваниями щитовидной железы, однако в некоторых исследованиях общая распространенность многоузлового нетоксического зоба (МНЗ) у мужчин [3]. Вариант операции на щитовидной железе по поводу МНЗ (без подозрения на злокачественность) определяется индивидуально, однако в современных руководствах и метаанализах рекомендуется тиреоидэктомия (ТЭ) [4-5].

Возможно, полное удаление обеих долей щитовидной железы (ТЭ) или субтотальное удаление обеих долей (субтотальная тиреоидэктомия (СТТЭ)) [5].

В зарубежной литературе ТЭ, как оптимальный вариант вмешательства, рассматривается в контексте частоты осложнений после повторной операции, а также риска злокачественности [6-7]. Некоторые исследователи подчеркивают более высокий уровень рецидива после выполнения менее радикальных вмешательств [7] и, следовательно, более чем в 20 раз повышенный риск послеоперационных осложнений из-за повторной операции [8]. Сторонники менее радикальных процедур, особенно СТТЭ, утверждают, что этот вариант оперативного лечения ассоциирован с более низким риском послеоперационных осложнений [9-10]. Они также предполагают, что СТТЭ может поддерживать адекватный уровень гормонов паращитовидной железы, устраняя необходимость в заместительной терапии [6; 10]. Некоторые авторы считают, что в руках опытных хирургов ТЭ столь же безопасна, как и менее радикальные вмешательства [11], и риск ятрогенного повреждения сопоставим при обоих типах операций.

Тиреоидэктомия в настоящее время является общепринятым хирургическим методом лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы [12]. Однако, ТЭ ассоциирована с риском послеоперационных осложнений после обширной резекции [13]. Частота осложнений тиреоидэктомии в виде транзитного гипопаратиреоза варьирует от 6,9 до 46% [6; 14]. В послеоперационном периоде гипокальциемия развивается с частотой 1,6-50% [9; 14]. Гипокальциемия является наиболее распространенным и иногда наиболее интенсивным симптомом, наблюдаемым после тиреоидэктомии (10%). Первичная причина гипокальциемии является вторичной по отношению к гипопаратиреозу. Как правило, она обусловлена диваскуляризаци-

ей, случайным удалением одной или нескольких паращитовидных желез во время операции или травмой паращитовидных желез [11; 15].

По данным литературы проведение субтотальной тиреоидэктомии считается предпочтительным с целью снижения риска осложнений. При этой операции остается относительно большее количество остаточной ткани щитовидной железы. [11]. Однако в последнее время более радикальные операции стали гораздо более распространенными.

Решение о проведении тиреоидэктомии, как правило, принимается не исходя, из возраста пациента, а скорее с целью радикальности и снижения частоты рецидива зоба [15]. Соответственно, рабочая группа по эндокринной хирургии в своих руководящих принципах рекомендует тиреоидэктомию для лечения МНЗ [5]. Считается, что тиреоидэктомия устраняет необходимость во второй операции (которая ассоциирована с более высокой частотой осложнений) при рецидивирующем зобе или случайно обнаруженном раке щитовидной железы.

Большая часть случаев гипопаратиреоза носит временный характер, но у некоторых пациентов, вероятно, будет развиваться стойкий гипопаратиреоз. Частота стойкой гипокальциемии составляет от 0 до 5% [6]. Длительная гипокальциемия приводит к остеопорозу, мышечному спазму, что значительно влияет на качество жизни больных после операции.

Цель исследования. Изучить возможные предикторы развития послеоперационного гипопаратиреоза и разработать объективной оценки частоты развития осложнений.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование с включением пациентов, перенесших оперативное вмешательство на щитовидной железе с 2014 по 2019 гг. Критерий включения: перенесенные гемитиреоидэктомия и субтотальная тиреоидэктомия и тиреоидэктомия по поводу доброкачественного или злокачественного заболевания щитовидной железы. Основные критерии исключения: наличие предоперационной гипокальциемии (уровень сывороточного кальция до 2,2 ммоль/л), повторная операция на щитовидной железе, транзитная гипокальциемия в отсутствие данных послеоперационного наблюдения; почечная недостаточность в послеоперационном периоде, а также наличие других факторов, влияющих на кальциевый и фосфорный обмен планируемых операции на паращитовидных железах.

Всего был включен 681 человек, из них 94 мужчины (13,8%) и 587 женщин (86,2%). Средний возраст составил 42,8 лет. По оценке степени увеличения щитовидной железы (по классифика-

ции ВОЗ 2001г.) было выявлено, что в подавляющей большинстве случаев она была увеличена до 2-й степени у 636 (93,4%) пациентов, тогда как 1-й степень выявлялась, лишь у 45 (6,6%) случаев ( $p < 0,001$ ). Объем щитовидной железы под данным УЗИ 26-50 мл 88 (12,9%), 51-75 мл 456 (77%), 76-100 81 (11,9%), более 100 56 (8,2%).

Все пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом в зависимости от его продолжительности были разделены на две группы транзиторные и стойкие (6 месяцев и более после операции). Вся информация была собрана из историй болезни: демографические характеристики, данные операции, показатели предоперационного обследования и послеоперационного анкетирования.

Поскольку это исследование было ретроспективным, этический комитет освободил исследователей от необходимости получать информированное согласие пациентов.

Стандартное предоперационное обследование включало определение уровня сывороточного кальция и паратиреоидного гормона. Повторное тестирование выполняли через 12 ч после операции. Критериями транзиторного гипопаратиреоза были концентрация кальция в сыворотке крови до 2,2 ммоль/л и паратиреоидного гормона (ПТГ) до 7 пг/мл после операции. Эти пациенты получали пероральную добавку кальция и витамин D3. Критерием стойкого гипопаратиреоза был низкий уровень ПТГ (до 7 пг/мл) спустя 6 месяцев после операции [7].

Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS 13.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс). Данные были представлены в виде процентных единиц. Для параметров, распределение которых носило нормальный характер, использовались числовые значения в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения. Распределения, отличные от нормального, были описаны с помощью медианы (диапазон). Для сравнения средних значений использовался Т-критерий для независимых выборок. Для сравнения относительных показателей применяли критерий кси-квадрат или точный тест Фишера. Логистический мульти вариантный регрессионный анализ использовался для оценки факторов риска транзиторного и стойкого гипопаратиреоза. Значение  $P < 0,05$  свидетельствовало о статистической значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов показанием для оперативного лечения был двусторонний доброкачественный многоузловой зоб. Средняя продолжительность операции составила  $85,1 \pm 28,8$  мин.

У всех прооперированных пациентов были собраны послеоперационные гистологические материалы, в том числе у 640 (94,0%) пациентов с

доброкачественными заболеваниями и у 41 (6,0%) со злокачественными опухолями. Злокачественные опухоли были выявлены только после операции и представлены папиллярной карциномой (25 случаев, 60,9%), фолликулярной карциномой (13 случаев, 31,7%) и у 3 пациента медуллярный рак (7,3%).

Субтотальная тиреоидэктомия была проведена у 295 пациентов (43,3%), операция гемитиреоидэктомия щитовидной железы у 199 пациентов (29,2%), тиреоидэктомия - у 187 пациентов (27,5%).

У пациентов до операции уровень кальция общего в крови составлял  $2,41 \pm 0,06$  ммоль/л, а у 25 (3,7%) был понижен до  $2,19 \pm 0,03$  ммоль/л., паратиреоидного гормона -  $35,9 \pm 16,8$  пг/л. При определении концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови до операции менее 20 нг/мл 37,85% и более 20 нг/мл 62,15%.

Через 6 часов после операции уровень сывороточного кальция составлял  $2,28 \pm 0,16$  ммоль/л, а паратиреоидного гормона -  $36,9 \pm 6,9$  пг/мл и через 24 часа после операции  $21,8 \pm 9,1$  пг/мл. Послеоперационный транзиторный гипопаратиреоз развился у 196 (28,8%) пациентов из них женщин 145 (74%), а у мужчин 51 (26%). Через 24 часа после операции, у которых уровень общего кальция в крови составил  $2,18 \pm 0,01$  ммоль/л. Послеоперационный стойкий гипопаратиреоз развился в 21 (3,1%) случаев из них 14 (66,7%) женщин и (33,3%) мужчин. Уровень кальция общего в крови составлял  $1,9 \pm 0,03$  ммоль/л.

По данным мультивариантного анализа у женского пола, тиреоидэктомия, субтотальная тиреоидэктомия длительность операции, максимальный диаметр удаленной ткани и предоперационный сывороточный кальций имеют ассоциацию с транзиторным гипопаратиреозом ( $P < 0,05$ ).

Значение ОШ для объема резекции щитовидной железы составило 1,978, ДИ был равен 95% (1, 158, 2, 107). ОШ для тиреоидэктомии составило 2,569, ДИ был равен 95% (2, 122, 2, 498). ОШ для длительности оперативного вмешательства составило 1,008, ДИ был равен 95% (1,000; 1,008). Значение ОШ для максимального диаметра удаленной ткани составило 1,198, ДИ — 95% (1,046, 1,369). ОШ для предоперационного уровня кальция в сыворотке крови было равно 0,026, ДИ — 95% (0,005; 0,205) (табл. 1).

Объем операции щитовидной железы, длительность операции и послеоперационный уровень ПТГ могут быть связаны со стойким гипопаратиреозом ( $P < 0,05$ ). Значение ОШ для ТЭ - 4,599, ДИ — 95% (1,805, 16,418). Значение ОШ для длительности оперативного вмешательства составило 0,974, ДИ — 95% (0,958; 0,997). Значение ОШ для послеоперационного сывороточного кальция составило 0,388, ДИ — 95% (0,087; 1,328) (табл. 2).

Таблица 1

**Мультивариантный логистический регрессионный анализ предикторов транзиторного гипопаратиреоза**

N	Факторы влияющие на развитие гипопаратиреоза	P	ОШ (ДИ — 95%)
1	Возраст	0,886	1,011 (0,918; 1,011)
2	Субтотальная ТЭ	<0,001	1,978 (1,156; 2,107)
3	Тиреоидэктомия ТЭ	—	—
4	Длительность операции (мин)	0,034	1,008 (1,001; 1,008)
5	Макс. диаметр опухоли (мм)	0,138	0,996 (0,976; 1,008)
6	Макс. диаметр резекции (см)	0,012	1,198 (1,046; 1,369)
7	Сыв.кальций до операции (ммоль/л)	< 0,001	0,026 (0,005; 0,205)
8	ПТГ до операции (нг/л)	0,383	0,997 (0,988; 1,008)

Таблица 2

**Мультивариантный логистический регрессионный анализ предикторов стойкого гипопаратиреоза**

N	Факторы, влияющие на развитие гипопаратиреоза	P	ОШ (ДИ — 95%)
1	Возраст	0,467	0,987 (0,951; 1,029)
2	Субтотальная резекция ЩЖ	0,003	7,443 (0,805; 4,486)
3	ТЭ	0,362	4,599 (1,587; 4,381)
4	Длительность операции (мин)	0,022	0,974 (0,958; 0,997)
5	Сывороточный кальций до операции (ммоль/л)	0,817	0,484 (0,001; 227,089)
6	ПТГ до операции (нг/л)	0,066	0,969 (0,931; 1,001)
7	Сывороточный кальций после операции (ммоль/л)	0,375	4,379 (0,168; 115,267)
8	ПТГ после операции (нг/л)	< 0,01	1,198 (1,087; 1,328)

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Гипопаратиреоз является одним из наиболее распространенных осложнений после операции на щитовидной железе. Распространенные причины включают в себя влияние хирургического вмешательства на кровоснабжение паращитовидных желез или прямое повреждение паращитовидных желез во время операции, а также неправильное выделение паращитовидных желез. В этом исследовании частота послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза составила 28,8%, а частота стойкого гипопаратиреоза - 3,1%. В этом исследовании был проанализирован 196 случаев. По данным мультивариантного логистического регрессионного анализа был сделан следующий вывод. Пол, объем резекции щитовидной железы, длительность операции, максимальный диаметр удаленной ткани и уровень предоперационного сывороточного кальция ассоциированы с транзиторным гипопаратиреозом; длительность операции и послеоперационный уровень ПТГ со стойким гипопаратиреозом. Не было обнаружено корреляции между возрастом, размером опухоли и развитием гипопаратиреоза.

Другие исследования по данной теме показывают, что кровоснабжение паращитовидных желез осуществляется в основном из щитовидных артерий [8]. Перевязка щитовидной артерии при операции на щитовидной железе неизбежно влияет на кровоснабжение паращитовидных желез. В этом исследовании как транзиторный гипопаратиреоз, так и стойкий гипопаратиреоз были в большей степени связаны с тотальной тиреоидэктомией, нежели с субтотальной резекцией. Таким образом, при некоторых доброкачественных заболеваниях щитовидной железы следует выбирать максимально щадящий объем хирургического вмешательства для защиты функции паращитовидной железы. По данным литературы тотальная тиреоидэктомия в значительной степени сопряжена с непосредственным интраоперационным повреждением паращитовидных желез и нарушением их кровоснабжения. Именно поэтому и в отечественной, и в зарубежной литературе существует спор о том, следует ли проводить при доброкачественных заболеваниях радикальные операции. Многие специалисты считают, что тотальная тиреоидэктомия не может существенно

снизить вероятность рецидива, однако увеличивает риск повреждения паращитовидной железы [11-12].

Объем операции на щитовидной железе является одним из факторов риска транзиторного снижения уровня кальция в сыворотке крови. Кроме того, пациенты все более требовательны к размеру разреза, а большая щитовидная железа затрудняет манипуляции при малом операционном разрезе. Предоперационный уровень кальция в сыворотке крови был взят в качестве числовой переменной в процессе расчета, и его значение оказывало непосредственное влияние на оценку послеоперационной гипопаратиремии.

Послеоперационный уровень ПТГ имеет значение в качестве предиктора стойкого гипопаратиреоза [12]. Пациентам с пониженным уровнем ПТГ рекомендован прием добавок кальция и витамина D3. Наличие адекватной заместительной терапии и тщательное последующее наблюдение пациента позволяет рассчитывать на возможное восстановление функции паращитовидной железы [13].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипопаратиреоз является распространенным осложнением операций на щитовидной железе, и в подавляющем большинстве случаев носит транзиторный характер. Пол, объем резекции щитовидной железы, длительность операции и предоперационный уровень сывороточного кальция являются предикторами риска развития послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза. Объем операции и длительность операции, а также сниженный уровень ПТГ через 6 часов после операции, являются факторами риска развития стойкого гипопаратиреоза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Уртаев Б. М., Тотоева З. Н., Неклюдова М. В. Многоузловой зоб: выбор хирургической тактики. Эндоскопическая хирургия 2015;2(1):33-3
2. Пиксин И. Н., Давыдкин В. И., Вилков А. В., Голубев А. Г., Пряников Н. Р., Панькин И. В. Многоузловой и конгломерантный зоб, диагностика и хирургическая тактика. Научное обозрение 2019;2:15-19
3. Lorente-Poch L, Sancho J J, Munoz-Nova J L, Sanchez-Velazquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2015 Feb; 4 (1):82-90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
4. Moalem J., Suh I., Duh Q.Y. Treatment and Prevention of Recurrence of Multinodular Goiter:

An Evidence- based Review of the Literature. *World Journal of Surgery.* 2008;32:1301-1312. doi: 10.1007/s00268-008-9477-0

5. Villarroya-Marquina I., Lorente-Poch L., Sancho J, Sitges-Serra A. Influence of gender and women is age on the prevalence of parathyroid failure after total thyroidectomy for multinodular goiter. *Gland Surg.* 2020;9(2):245-251. doi: 10.21037/gs.2020.02.01.

6. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101 (4):307-20. doi: 10.1002/bjs.9384.

7. Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida M G, Conde A. Hypoparathyroidism following thyroidectomy: Predictive factors. *Acta Otor-rinolaringol Esp.* 2017; 68 (2):106-111. doi: 10.1016/j.otorri.2016.06.008.

8. Almquist M, Ivarsson K, Nordersron E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018; 105 (10): 1313-1318. doi: 10.1002/bjs.10843.

9. Luo H., Yang H., Zhao W., Wei T., Su A., Wang B., Zhu J. Hypomagnesemia predicts postoperative biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. *BMC Surg.* 2017;17:62 doi: 10.1186/s12893.

10. Dedivitis R A, Aires F T, Cemea C R. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):142-146. doi: 10.1097/MO0.0000000000000346

11. Kazaure H S, Sosa J A. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):783-796. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.005

12. Wenjie L., Haiqian X., Libin Z. Parathyroid Micro Vascular Anatomy and Thyroid Lobectomy with Capsular Technique. *Chin J Bases Clin General Surg.* 2013;20(01):104-107.

13. Haidong B., Peng G. Risk factors, diagnosis and treatment of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International Journal of Surgery.* 2017;44(2):81-84.

14. Ritter K, Elfenbeiri D, Scenneiaer U F, Chen H, Sippel R S. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy; incidence and resolution. *J Surg Res.* 2015;197(2):348-353. doi:10.1016/j.jss.2015.04.059.

15. Меликян А. А., Меньков А. В. Послеоперационный гипопаратиреоз: прогнозирование, профилактика и лечение (обзор). *Таврический медицинко-биологический вестник.* 2019;22(1):69-74.

#### REFERENCES

1. Urtaev BM, Totoeva ZN, Neklyudova MV. Multinodular goiter: a choice of surgical tactics. 2015; *Endoscopic surgery* 2 (1): 33-38 (in Russ.)

2. Pixin IN, Davydkin VI, Vilkov AV, Golubev AG, Pryanikov NR, Pankin IV. Multinodular and conglomerant goiter, diagnostics and surgical tactics. *Scientific Review* 2019; 2: 15-19. (in Rus.)
3. Lorente-Poch L, Sancho J J, Munoz-Nova J L, Sanchez-Velazquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2015 Feb; 4 (1):82-90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
4. Moalem J., Suh I., Duh Q.Y. Treatment and Prevention of Recurrence of Multinodular Goiter: An Evidence- based Review of the Literature. *World Journal of Surgery.* 2008;32:1301-1312. doi: 10.1007/s00268-008-9477-0
5. Villarroya-Marquina I., Lorente-Poch L., Sancho J, Sitges-Serra A. Influence of gender and women is age on the prevalence of parathyroid failure after total thyroidectomy for multinodular goiter. *Gland Surg.* 2020;9(2):245-251. doi: 10.21037 / gs.2020.02.01.
6. Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101 (4):307-20. doi: 10.1002 / bjs.9384.
7. Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida M G, Conde A. Hypoparathyroidism following thyroidectomy: Predictive factors. *Acta Otor-rinolaringol Esp.* 2017; 68 (2):106-111. doi: 10.1016 / j.otorri.2016.06.008.
8. Almquist M, Ivarsson K, Nordersron E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018; 105 (10): 1313-1318. doi: 10.1002/ bjs.10843
9. Luo H., Yang H., Zhao W., Wei T., Su A., Wang B., Zhu J. Hypomagnesemia predicts postoperative biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. *BMC Surg.* 2017;17:62 doi: 10.1186/ s12893
10. Dedivitis R A, Aires F T, Cemea C R. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):142-146. doi: 10.1097/ MOO.0000000000000346
11. Kazaure H S, Sosa J A. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):783-796. doi: 10.1016/j. ecl.2018.07.005
12. Wenjie L., Haiqian X., Libin Z. Parathyroid Micro Vascular Anatomy and Thyroid Lobectomy with Capsular Technique. *Chin J Bases Clin General Surg.* 2013;20(01):104-107.
13. Haidong B., Peng G. Risk factors, diagnosis and treatment of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International Journal of Surgery.* 2017;44(2):81-84.
14. Ritter K, Elfenbeiri D, Scenneiaer U F, Chen H, Sippel R S. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy; incidence and resolution. *J Surg Res.* 2015;197(2):348-353. doi:10.1016/j. jss.2015.04.059.
15. Melikyan A A, Menkov A V. Postoperative hypoparathyroidism: prognosis, prevention and treatment (Review). *Tavrishesky medico-biological vestnik.* 2019;22(1):69-74. (in Rus.)

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА SLCO1B1 У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

Романов Р. М., Макаров И. В., Галкин Р. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», E-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

**For correspondence:** Igor V. Makarov, MD, Professor of the Department of Surgical diseases №1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

### Information about authors:

**Makarov I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

**Romanov R. M.**, <http://orcid.org/0000-0001-7799-4865>

**Galkin R. A.**, <http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

### РЕЗЮМЕ

Современным стандартом заместительной терапии является терапия L-тироксином. Большинство пациентов, получающих стандартную дозировку, удовлетворены качеством жизни, но 10-15% пациентов продолжают предъявлять жалобы, связанные с неадекватно подобранной суточной дозой. Причина отсутствия эффекта от заместительной терапии, может заключаться в генетических особенностях. В литературе имеются единичные данные о связи полиморфизма гена SLCO1B1, кодирующего транспортные белки, с фармакокинетикой гормонов щитовидной железы.

Цель. Исследовать частоту полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов токсическими формами зоба. Материалы и методы. Работа основана на исследовании частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у 22 пациентов, с заместительной тироксинотерапией. Выявление полиморфизма проводилось с использованием набора реагентов «SNP-экспресс» методом ПЦР в режиме реального времени. Возраст пациентов составил от 23 до 56 лет, из них 4 мужчин и 18 женщин.

Результаты. В результате исследования выявлено, что генотип SLCO1B1 выявлен в следующем распределении: нормогомозиготы/дикий тип (ТТ) – 14 пациентов (63,64%); гетерозиготы (СТ) – 8 пациентов (36,36%). Все пациенты после тиреоидэктомии получали заместительную терапию L-T4 в дозе от 75 до 125 мкг/сут. При этом выявлено, что пациенты, носители нормогомозиготного (ТТ) генотипа, получали от 100 до 125 мкг L-T4 в сутки. Пациенты носители «мутантного» гетерозиготного СТ генотипов чаще получали 75 мкг/сут.

Заключение. Отмечается взаимосвязь между суточной дозировкой экзогенного L-T4 и полиморфизмом SLCO1B1. При выявлении полиморфизма Val174Ala необходимо отдавать предпочтение выполнению субтотальной резекции щитовидной железы (СРШЖ). Комплексный подход к назначению экзогенного L-T4 обеспечивает персонализированную терапию каждого пациента, что в свою очередь повышает качество жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** полиморфизм SLCO1B1, фармакогенетика, L-тироксин.

## DETERMINATION OF GENE SLCO1B1 POLYMORPHISM OF PATIENTS WITH TOXIC GOITER

Romanov R. M., Makarov I. V., Galkin R. A.

Samara State Medical University, Samara, Russia 443099

### SUMMARY

One of the reasons of decreasing the quality of life of these patients is a genetic feature. There is information about a connection of polymorphism of SLCO1B1 gene that codes transport proteins and its participation in metabolism of thyroid hormones.

The modern medication standard of replacement therapy is L-thyroxine. Most of the patients who receive the standard dosage are satisfied by their quality of life. But, 10-15% continue to complain of the incorrect dose.

The goal: to determine the frequency of polymorphism of Val174Ala in the SLCO1B1 gene in the group of patients who are under L-T4 replacement therapy.

Materials and methods. The quantitative analysis was performed on the bases of frequency of polymorphism of Val174Ala in the SLCO1B1 gene. The group was of 22 patients with toxic goiter, who took 75-125 micrograms of L-thyroxine per day as the replacement therapy. The detection of polymorphism was performed by using real-time PCR with a set of reagents "SNP-express". The age of the patients were 23-56 years. There were 4 men, 18 women.

Results. We obtained the following division of genotype of SLCO1B1: the genotype of homozygote (TT) – 14 patients (63,64%); the genotype of heterozygote (CT) – 8 patients (36,36%). The carriers of TT genotype took 100-125 microgram of L-T4 per day. The carriers of CT genotype took 75 mkg of L-thyroxine per day.

Conclusions. There is a connection between daily dosage of exogenous L-T4 and SLCO1B1 polymorphism. L-T4 replacement therapy should be prescribed with the results of the genetic polymorphism of SLCO1B1. The integrated approach of using exogenous L-T4 provides the personalized therapy that can cause improvement of the quality of life of our patients.

**Keywords:** SLCO1B1 polymorphism, pharmacogenetics, L-thyroxine.

Актуальность. По данным популяционных исследований в настоящее время патологией щитовидной железы (ЩЖ) страдает треть населения планеты [1]. Ежегодно неуклонно растет число заболеваний ЩЖ в мире (5% в год) [2-4]. Ввиду широкой распространенности заболеваний ЩЖ врачи эндокринологи и эндокринные хирурги, довольно часто встречаются с необходимостью медикаментозной коррекции гипотиреоза. Современным стандартом заместительной терапии является терапия L-тироксина (L-T4) [5; 6]. Большинство пациентов, получающих стандартную дозировку L-T4, удовлетворены качеством жизни, но 10-15% пациентов продолжают предъявлять жалобы, связанные с неадекватно подобранной суточной дозой L-T4 [7-9].

Причина отсутствия стойкого эффекта от заместительной терапии L-T4, может заключаться в индивидуальных генетических чертах. Трийодтиронин (Т3) достигает клеток-мишеней и проникает внутрь при помощи различных переносчиков, таких как монокарбоксильные транспортеры (MCT-8, MCT-10) и органический анион-транспортный полипептид1С1 (OATP) [10]. Далее Т3 транспортируется в ядро клетки и взаимодействует с одной из двух изоформ рецепторов (TR- $\alpha$  и TR- $\beta$ ), которые в разных тканях экспрессируются по-разному и неравномерно. Взаимодействие Т3 с рецептором изменяет экспрессию Т3-зависимых генов, что и влечет за собой развитие биологических эффектов тиреоидных гормонов [11]. Имеющиеся на данный момент исследования позволяют сделать вывод, что полиморфизм генов влияет на кодирующие транспортные белки, а также различную степень их экспрессии на фармакокинетику лекарственных препаратов и их биологические эффекты. Среди мембранных белков транспортеров выделяют транспортеры растворенных веществ (Solute carriers, SLC) и АТФ-связывающие белки-транслокаторы (АТФ-binding cassette, ABC) [12]. OATP – семейство мембранных транспортеров, регулирующих клеточное поглощение ряда клинически важных лекарственных препаратов, кодируются генами суперсемейства SLCO [13]. Белок OATP1B1, кодирующийся геном SLCO1B1, идентификационный номер по базе данных NCBI и SLC: NM\_006446, осуществляет транспорт желчных кислот, гипогликемических, гиполипидемических препаратов и гормонов щитовидной железы [12]. В литературе имеются единичные данные о связи полиморфизма SLCO1B1 и фармакокинетики указанных групп препаратов, а также некоторых антибиотиков. Одним из однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) SLCO1B1 является с.521T>C, который приводит к замене валина на аланин в 174 положении аминокислотной последовательности (Val174Ala) белка [13].

Цель. Исследовать частоту полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба (ТФЗ).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на исследовании частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у 22 пациентов с ТФЗ (многоузловой токсический зоб, диффузный токсический зоб), принимающих от 50 до 125 мкг L-T4 в сутки в качестве заместительной терапии, оперированных по поводу ТФЗ. Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». Выявление полиморфизма осуществлялось проведением реакции амплификации методом ПЦР на амплификаторе «Bio-Rad CFX 96» с детекцией продуктов в режиме реального времени с использованием реагентов «SNP-экспресс». Возраст пациентов составил от 23 до 56 лет, из них 4 мужчины и 18 женщин.

При исследовании выявлены следующие генотипы: гомозиготы TT (дикий тип), гетерозиготы СТ. Гомозигот по мутантному типу СС в исследуемой группе выявлено не было.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Генотип SLCO1B1 выявлен в следующем распределении:

- Нормогомозиготы/дикий тип (TT) – 14 пациентов (63,64%);
- Гетерозиготы (СТ) – 8 пациентов (36,36%).

При исследовании структуры нозологии, а также распределения по гендерному признаку, возрасту пациентов достоверных отличий не было получено. Распределение по нозологии, объему оперативного вмешательства и генотипу даны в таблице 1.

Все пациенты после тиреоидэктомии получали заместительную терапию L-T4 в дозе от 75 до 125 мкг в сутки. При этом выявлено, что пациенты носители нормогомозиготного генотипа (TT) получали от 100 до 125 мкг L-T4 в сутки. Пациенты носители мутантного гетерозиготного генотипов (СТ) чаще получали 75 мкг/сут (табл.2).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие в генотипе С аллели чаще указывает на более длительный период выведения препарата, что в свою очередь обуславливает коррекцию дозы L-тироксина. При выявлении мутаций в гене SLCO1B1 (генотип СТ, СС) у пациентов с ТФЗ предпочтительнее выполнять СРЩЖ, исходя из того, что фармакокинетика левотироксина у таких пациентов резко замедлена и возможность получения побочных эффектов заместительной терапии увеличивается в несколько раз. Это обусловлено важностью предупреждения нежела-

Таблица 1

## Распределение по нозологии, объему оперативного вмешательства и генотипу

Объем операции \ Генотип	ТТ	СТ	Итого
Тиреоидэктомия	12 (54,6%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)
СРЩЖ	1 (4,5%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)
Предельно СРЩЖ	1 (4,5%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)
Итого	14 (63,64%)	8 (36,36%)	22 (100%)

Таблица 2

## Распределение суточной дозы L-T4 и генотипа SLCO1B1

Суточная доза L-тироксина, мкг \ Генотип	ТТ	СТ
50	0	2
75	1	4
100	12	2
125	1	0

тельных лекарственных реакций, как со стороны сердечно-сосудистой системы (мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь, тиреотоксическое сердце), так и со стороны других органов и систем, в том числе и собственно различных аллергических реакций, что в конечном итоге влияет на качество жизни таких пациентов. По нашим данным у 36,36% пациентов было возможно выполнение СРЩЖ.

На данный момент количество исследований о влиянии полиморфизма гена SCLO1B1 на фармакокинетику экзогенного L-T4 недостаточно. Однако доказанная взаимосвязь между суточной дозировкой экзогенного L-T4 и генотипом SCLO1B1 обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного аспекта и накопления опыта с целью внедрения фармакогенетического подхода к назначению заместительной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. При назначении заместительной гормональной терапии L-T4 необходимо учитывать не только клиничко-анамнестические данные, но и результаты генетического исследования. При определении полиморфизма Val174Ala у 36,36% пациентов отмечается мутация в гене SCLO1B1.

2. При выявлении полиморфизма Val174Ala следует отдавать предпочтение выполнению субтотальной резекции щитовидной железы, требующей небольших доз L-T4 или не требующей заместительной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургическая эндокринология. Под ред. Калинина А.П., Майстренко Н.А., Ветшева П.С.: СПб: «Питер», 2004.
2. Аблаев Э. Э., Безруков О. Ф., Зима Д. В. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3):146-147.
3. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Безруков О. Ф., Керимов Э. Я., Самарин С. А. Компрессионный синдром при патологии щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(2):143-147. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-143-147
4. 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. Доступно по <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26757> (дата обращения: 22.09.2021).
5. Фадеев В. В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: Современность и перспективы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2012;8(3): 17-29.

6. Larsen P. R., Silva J. E., Kaplan M. M. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr. Rev.* 1981; 2: 87–102. doi: 10.1210/edrv-2-1-87.
7. Fadeyev V. V., Morgunova T. B., Sytsh J. P., Melnichenko G. A. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones.* 2005;4(2):101–107.
8. Saravanan P., Chau W. F., Roberts N. Psychological wellbeing in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community - based questionnaire study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002; 57; 577–585. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
9. Александров Ю. К., Сироткина А. М., Хохлов А. Л., Пампутис С. Н., Дякив А. Д. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе. *Практическая медицина.* 2019;17(4):133-136. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136
10. Zhang J., Lazar M. A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Ann. Rev. Physiol.* 2000;62:439–466. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439.
11. Giacomini K. M., Huang S. M., Tweedie D. J., Benet L. Z., Brouwer K. L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K. M. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9(3):215-236. doi:10.1038/nrd3028.
12. Hagenbuch B., Meier P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch.* 2004;447(5):653-665. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y.
13. Van der Deure W. M., Friesema E. C., de Jong F. J., de Rijke Y. B., de Jong F. H., Uitterlinden A. G., Breteler M. M., Peeters R. P., Visser T. J. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology.* 2008;149(9):4695-4701. doi: 10.1210/en.2008-0169.
1. Surgical endocrinology. Kalinin A. P., Majstrenko N. A., Vetshev P. S.: SPb: «Piter», 2004. (In Russ.).
2. Ablaev E. E., Bezrukov O. F., Zima D. V. Diseases of thyroid-parathyroid complex as a social problem. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2017;20(3):146-147. (In Russ.).
3. Mihajlichenko 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 (a retrospective study). *Modern problems of science and education.* 2017; (5). (In Russ). Available at <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26757> (accessed 22.09.2021).
4. Mihajlichenko V. Yu., Karakursakov N. E., Bezrukov O. F., Kerimov E. Ya., Samarin S. A. Compression syndrome in thyroid pathology. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2020; 23(2):143-147. (In Russ). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-143-147
5. Fadeyev V.V. Challenges in replacement therapy of hypothyroidism: everyday practice and perspectives. *Clinical and experimental thyroidology,* 2012;8(3):17-29.
6. Larsen P. R., Silva J. E., Kaplan M. M. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr. Rev.* 1981; 2: 87–102. doi: 10.1210/edrv-2-1-87
7. Fadeyev V. V., Morgunova T. B., Sytsh J. P., Melnichenko G. A. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones.* 2005; 4 (2): 101–107.
8. Saravanan P., Chau W.F., Roberts N. Psychological wellbeing in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community - based questionnaire study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002; 57; 577–585. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
9. Alexandrov Yu. K., Sirotkina A. M., Khokhlov A. L., Pamputis S. N., Dyakiv A. D. Reduction of rehabilitation risks after thyroid surgery. *Practical Medicine,* 2019; 17(4): 133-136. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136
10. Zhang J., Lazar M. A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Ann. Rev. Physiol.* 2000; 62: 439–466. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439
11. Giacomini K. M., Huang S. M., Tweedie D. J., Benet L. Z., Brouwer K. L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K. M. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9(3):215-236. doi:10.1038/nrd3028.
12. Hagenbuch B., Meier P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch.* 2004;447(5):653-665. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y.
13. Van der Deure W. M., Friesema E. C., de Jong F. J., de Rijke Y. B., de Jong F. H., Uitterlinden A. G., Breteler M. M., Peeters R. P., Visser T. J. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology.* 2008;149(9):4695-4701. doi: 10.1210/en.2008-0169.

## REFERENES

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Михайличенко В. Ю., Юсупов Р. Ю., Бондаренко Н. Н., Иваненко А. А., Бутырский А. Г., Самарин С. А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294051, 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 «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», E-mail: pancreas1978@mail.ru

**For correspondence:** Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, MD, Head of the department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia, e-mail: pancreas1978@mail.ru

### Information about authors:

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

Yusupov R. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-2341-2341>

Bondarenko N. N., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3789>

Ivanenko A. A., <http://orcid.org/0000-0001-5785-4231>

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

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

### РЕЗЮМЕ

Диагностика поражения сонных артерий довольно проста, но не выполняется даже в ряде групп риска, поэтому пациенты с данной патологией поступают, как правило, с запущенной или осложненной формой. Цель исследования – изучить влияние сахарного диабета 2 типа на течение атеросклероза в сонных артериях и их морфологические характеристики. Материал и методы исследования. В основу работы легли результаты обследования 40 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий на фоне сахарного диабета 2 типа, прооперированных в отделении сосудистой хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ДНР) в период 2014-2020 гг. Исследование больных включало ультразвуковое триплексное сканирование для определения сонографической характеристики бляшек и степени стеноза, патогистологическое исследование удаленных препаратов и биохимическое исследование крови. Результаты. Установлен высокий процент гетерогенных бляшек: 46% бляшек II типа и 37% бляшек III типа. Полностью гиперэхогенные бляшки были обнаружены в 5% случаев, полностью гипоэхогенные – также в 5% случаев. Роль кальциевого баланса в формировании и стадийности течения воспалительно-репаративного процесса проследили у пациентов с различными морфологическими типами атеросклеротических бляшек. Уровень ПТГ был значимо выше референсных значений при всех типах бляшек. Однако, содержание ионизированного кальция превышало референсные значения лишь у пациентов со стабильным типом бляшек и у пациентов с воспалительно-эрозивным типом нестабильных бляшек. Значимо ниже референсных значений его уровень был у пациентов с дистрофически-некротическим типом нестабильных бляшек, что объясняет увеличение количества апоптозно измененных гладких миоцитов в средней оболочке артерий. Выводы. Выявленные различные типы атеросклеротических бляшек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют специфическое строение и определенные отношения с показателями кальциевого обмена.

**Ключевые слова:** атеросклероз, сонные артерии, сахарный диабет, морфология, биохимия.

### MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARALLELS IN CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN DIABETIC PATIENTS

Mykhaylichenko V. Yu., Yusupov R. Yu., Bondarenko N. N., Ivanenko A. A., Butyrskii A. G., Samarin S. A.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, 295006, Simferopol, Russian Federation.

### SUMMARY

Diagnostics of the lesion of the carotid arteries is rather simple, but it is not performed even in risk groups, therefore, patients with this pathology usually have an advanced or complicated form. The goal was the study the effect of type 2 diabetes mellitus on the course of atherosclerosis in the carotid arteries and their morphological and biochemical characteristics. Methods. The work is based on the results of examination of 40 patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries on the background of type 2 diabetes mellitus, operated in the Department of Vascular Surgery of the Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak (DPR) during 2014-2020. The examination of patients included ultrasound triplex scanning to determine the morphology of plaques and blood biochemical tests. Results. A high percentage of heterogeneous plaques was found: 46% of type II plaques and 37% of type III plaques. Completely hyperechoic plaques were found in 5% of cases, completely hypoechoic - also in 5% of cases. The role of calcium balance in the formation and staging of

the inflammatory-reparative process was traced in patients with various morphological types of atherosclerotic plaques. The PTH level was significantly higher than the reference values for all types of plaques. However, the content of ionized calcium exceeded the reference values only in patients with a stable type of plaques and in patients with an inflammatory-erosive type of unstable plaques. The level of ionized calcium was significantly lower than the reference values in patients with dystrophic-necrotic type of unstable plaques, which explains the increase in the number of apoptotic-altered smooth myocytes in the middle lining of the arteries. Conclusions. The identified different morphological types of atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus have a specific structure and certain relationship of parameters of calcium metabolism.

**Key words:** atherosclerosis, carotid arteries, diabetes mellitus, morphology, biochemistry.

Метаболические нарушения и цереброваскулярная патология сопровождаются высоким процентом смертности и инвалидности и представляют собой большую медико-социальную проблему [1]. Сахарный диабет (СД) является одним из факторов риска развития атеросклероза сосудов. На фоне СД происходит значительный прогресс атеросклероза, что связано с порочным кругом метаболических и гемостазиологических нарушений этих двух заболеваний [2]. Установлено что около 30% пациентов с СД имеют многофокусное поражение различных сосудистых бассейнов [3; 4]. Такое сочетание при удовлетворительном контроле гликемии позволяет добиться неплохих результатов лечения атеросклеротического поражения сосудистого русла. Установлено, что отсутствует разница у пациентов различного пола при изучении показателей мозгового кровообращения в зависимости от возраста. Но имеется тенденция к ухудшению показателей мозгового поражения с возрастом в каждой половой группе и отмечено более глубокое поражение сонных артерий у женщин, чем у мужчин [1; 5]. Доказано, что наличие у пациентов с атеросклерозом СД 2 го типа (СД2) повышает риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,7 раза при однососудистом поражении, а при наличии мультифокального атеросклероза – в 2,8 раза [6-9]. Установлено, что в основе патогенеза СД и ассоциированного с ним атеросклероза лежат хронические процессы, в котором участвуют различные типы клеток, рецепторов, протеинкиназ/фосфатаз, транскрипционных факторов, цитокинов/хемокинов и множество других биохимических соединений, взаимодействие которых в пространстве и времени определяет направленность процессов, причем ключевым фактором является активация NF- $\kappa$ B [8]. В ряде работ показано, что прогнозирование прогрессирования атеросклероза сонных артерий на фоне СД возможно не только по данным УЗИ толщины комплекса интима-медиа, но и по скорости клубочковой фильтрации у больных с хронической болезнью почек [10]. Так, снижение скорости клубочковой фильтрации является прогностическим фактором риска формирования критических атеросклеротических поражений сонных артерий [11].

Цель исследования. Изучить влияние СД2 на течение атеросклероза в сонных артериях и их характеристики.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы легли результаты обследования 40 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий на фоне СД2, прооперированных в отделении сосудистой хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ДНР) за период 2014-2020 гг. Исследование больных включало ультразвуковое триплексное сканирование для определения морфологии атеросклеротических бляшек (АБ) и степени стеноза и патогистологическое исследование атеросклеротических бляшек с частью стенки артерии, удаленной во время операции. Для оценки роли баланса кальция в формировании кальцификатов АБ исследовали уровень паратгормона (ПТГ) и уровень ионизированного кальция ( $iCa^{2+}$ ). Эти параметры определялись в различных сертифицированных лабораториях Республики Крым.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью набора прикладных статистических программ «Microsoft Office 2010» и «STATISTICA 10.0». Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M$ ) и оценкой вероятности расхождений ( $m$ ), достоверными считали показатели при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с СД обращает на себя внимание высокий процент гетерогенных АБ: 46% бляшек II типа и 37% бляшек III типа. Полностью гиперэхогенные бляшки были обнаружены в 5% случаев, полностью гипоэхогенные – также в 5% случаев.

При морфологическом исследовании стабильных АБ во внутренней оболочке артерий выявили липидные полосы, состоящие из пенистых клеток с небольшим количеством липидов, единичными лейкоцитами (рис.1). Морфометрическое исследование структурных элементов АБ у этих пациентов позволило выявить группоспецифиче-

ские признаки, проявляющиеся в значимых различиях количественных показателей структурных компонентов различных морфологических типов (табл.1).

Стабильные АБ характеризовались наличием упорядоченных пучков коллагеновых волокон, формирующих покрышку, имели вид липидных пятен или тонких полос с небольшим количеством пенных клеток (рис. 1). Средняя толщи-

на фиброзной покрышки АБ составила  $84,5 \pm 10,6$  мкм, что было незначимо меньше таковой по сравнению с пациентами без СД ( $p > 0,05$ ). При этом наименьшей была удельная площадь гемососудов и лейкоцитов и высокий удельный вес межклеточного матрикса. Удельная площадь пенных клеток в основной группе пациентов была в 2,93 раза меньше таковой по сравнению с пациентами без СД.

Таблица 1

### Морфометрические показатели АБ сонных артерий у пациентов с СД, $M \pm m$

Типы бляшек	Толщина покрышки, мкм	Удельная площадь лейкоцитов, %	Удельная площадь межклеточного матрикса, %	Удельная площадь гемососудов, %	Удельная площадь пенных клеток, %
Стабильные	$84,5 \pm 10,6$	$3,2 \pm 0,5$	$60,6 \pm 5,5$	$0,8 \pm 0,2$	$15,6 \pm 1,7$
Нестабильные: Липидный тип	$59,3 \pm 4,1$	$6,4 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,8$	$47,3 \pm 9,2$
Дистрофическо-некротический тип	$42,1 \pm 2,6$	$8,3 \pm 1,5$	$11,4 \pm 2,8$	$2,1 \pm 0,6$	$16,0 \pm 2,7$
Воспалительно-эрозивный тип	$32,3 \pm 3,6$	$19,5 \pm 4,2$	$28,8 \pm 3,7$	$12,5 \pm 1,4$	$15,7 \pm 3,1$

У пациентов с СД2 морфологическая картина нестабильных АБ стенки сонных артерий отличалась по сравнению с пациентами без СД. Для липидного типа нестабильных АБ были характерны тонкая фиброзная покрышка бляшки, разрастание соединительной ткани вокруг пенных клеток и участков липидного пропитывания интимы сосуда (липидное ядро), граничащих со средней оболочкой сосуда (рис. 2). Формирование липидного ядра привело к смещению соотношения удельной площади пенных клеток к удельной площади межклеточного матрикса. Так, в стабильной АБ это соотношение составило 0,26 (что было достоверно меньше такового по сравнению с пациентами без СД) за счет преобладания межклеточного матрикса, а в нестабильной АБ липидного типа возросло в 14,33 раза в результате уменьшения удельной площади межклеточного матрикса, что явилось следствием формирования липидного ядра. Удельный вес лейкоцитарных клеток в строме превысил таковой в стабильной АБ и составил  $6,4 \pm 1,1\%$  (против  $3,2 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ). Среди лейкоцитов выявлялись преимущественно лимфоциты.

При исследовании нестабильных АБ дистрофически-некротического типа у диабетиков выявили липидные массы, расположенные в центральной части бляшки, неравномерно окруженные тонкими коллагеновыми волокнами,

которые граничили с мелкими участками пятнистой кальцификации. По мере прогрессирования кальцификаты сливались и распространялись в толще АБ. В фиброзной покрышке отсутствовали пенные клетки. Накопление кальцификатов в центральной области АБ приводило к разрыву истонченной фиброзной покрышки.

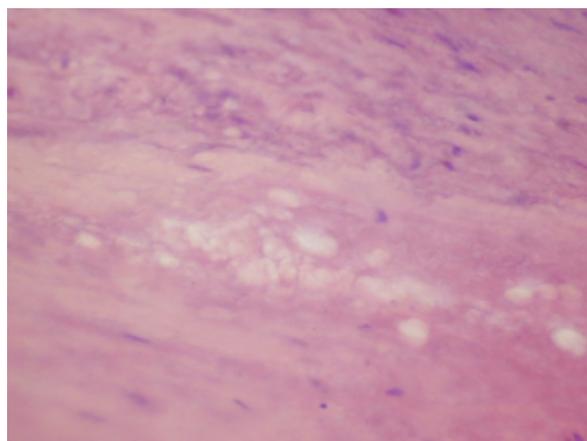


Рис. 1. Скопление пенных клеток в липидном пятне в средней оболочке сонной артерии у пациента с СД. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 40$ .

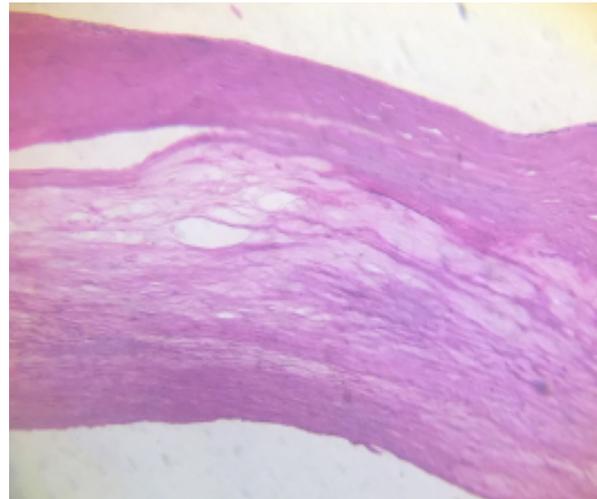
Среди гладких миоцитов средней оболочки артерий определялись признаки апоптоза сократительных клеток.

Удельная площадь неизмененного межклеточного матрикса составила  $11,4 \pm 2,8\%$  (в 2 раза меньше такового по сравнению с пациентами без СД), а пенистых клеток – сопоставима с таковой в АБ липидного типа ( $2,1 \pm 0,6\%$ ,  $p > 0,05$ ). Удельный вес лейкоцитов незначительно превысил таковой в нестабильных липидных АБ (достиг  $8,3 \pm 1,5\%$ ), а удельная площадь гемососудов составила  $2,1 \pm 0,3\%$  ( $p > 0,05$  по сравнению с пациентами без СД).

Уровни ПТГ и  $iCa^{2+}$  достоверно отличались от таковых в группе пациентов без сахарного диабета (табл.2).

Учитывая, что основные типы АБ (I-V) отличаются степенью экзогенности и кальцификации, логичным видится увеличение концентрации ПТГ с  $322 \pm 17$  пг/мл при I типе бляшек до  $532 \pm 48$  пг/мл при IV-V типе ( $p < 0,05$ ). Однако, содержание  $iCa^{2+}$  продемонстрировало обратную зависимость (хотя и не достоверную), что может отражать метаболический дисбаланс в регуляции кальциевого обмена при СД.

Роль кальциевого баланса в формировании и стадийности течения воспалительно-репаративного процесса проследили у пациентов с различными морфологическими типами АБ (табл.3). Уровень ПТГ был значимо выше референсных значений при всех типах АБ. Однако, содержание  $iCa^{2+}$  превышало референсные значения лишь у пациентов со стабильным типом АБ и у пациентов с воспалительно-эрозивным типом нестабильных. Значимо ниже референсных значений был уровень  $iCa^{2+}$  у пациентов с дистрофически-некротическим типом нестабильных АБ, что объясняет увеличение количества апоптозно измененных гладких миоцитов в средней оболочке артерий. Вероятно, разрушающиеся гладкомышечные клетки, а именно их внутриклеточные запасы кальция, служат дополнительным источником внеклеточного депо в условиях гипокальциемии. Очевидно, при нестабильных АБ ионы кальция выполняют функцию регуляции дифференцировки макрофагов про- и противовоспалительного типа, определяя вариант течения процесса.



**Рис. 2.** АБ липидного типа с липидным ядром в стенке сонной артерии у пациента с СД. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 10$ .

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что АБ в процессе развития проходит ряд стадий – от липидного пятна до атероматоза, кальциноза и фиброобразования с развитием изъязвления, кровоизлияния, тромбоза. При этом величина бляшки и степень сужения просвета сосуда могут колебаться в значительной степени независимо от ее внутренней структуры [12]. Асимптомные нестабильные АБ характеризует резкое преобладание очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, истончение покрышки и выраженная инфильтрация ее липофагами, изъязвление покрышки, формирование тромбов и другого потенциально эмбологенного материала на разрушенной поверхности бляшек [13].

В.Л. Масенко отмечает [14], что у мужчин с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с СД2 отмечается высокая распространенность кальциноза коронарных (97%) и брахиоцефальных артерий (98%). У пациентов без нарушения углеводного обмена атерокальциноз каротидных артерий встречается значительно реже (57,5%), что, несомненно, указывает на связь СД2 и каротидного атеросклероза. У пациентов с атеросклерозом на количественный параметр кальциевого

Таблица 2

**Уровень паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в крови пациентов группы с сахарным диабетом и различными типами АБ,  $M \pm m$**

Типы бляшек	ПТГ, пг/мл	$iCa^{2+}$ , ммоль/л
I	$322 \pm 17$	$1,21 \pm 0,3$
II и III	$407 \pm 23$	$1,09 \pm 0,7$
IV и V	$532 \pm 48$	$1,01 \pm 0,5$

Таблица 3

**Уровень ПТГ и ионизированного кальция в крови пациентов с сахарным диабетом и различными морфологическими типами атеросклеротических бляшек, М±m**

Типы бляшек	ПТГ, пг/мл	iCa <sup>2+</sup> , ммоль/л
Стабильные	284±11	1,44±0,8
Нестабильные:	298±26	1,27±0,9
- липидный тип	450±29*	1,01±0,4
- дистрофически-некротический тип	557±36*	1,96±0,3
- воспалительно-эрозивный тип		

**Примечание.** p<0,05 по сравнению со стабильным типом бляшек

индекса оказывают независимое влияние факторы наличия сахарного диабета 2 типа (p=0,0001) и низкой минеральной плотности костной ткани (p=0,0001), что указывает на связь с обменом кальция и остепений. Далее группа авторов [15] пишет, что определение плотности кальциатов, входящих в состав АБ, в отличие от рентгеновской плотности, позволяет получить новые данные о структуре атеросклеротического субстрата. С использованием показателя, полученного на основании данных МСКТ коронарных и каротидных артерий, у больных с атеросклерозом и СД2 по сравнению с пациентами без диабета отмечена достоверно низкая плотность кальциевых депозитов каротидных артерий (p=0,000003) без связи со степенью кальциноза.

О.Н. Хрячкова описывает связь коронарного атерокальциноза с нарушением обмена витамина D, повышением концентраций фосфора в крови, щелочной фосфатазы как маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации и уровнем липопротеинов высокой плотности, снижением уровня ионизированного кальция (в 2,8 раза ниже, чем у здоровых), что отражает выраженные нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза [16].

Л.Р. Токлуева представляет данные по каротидному атеросклерозу [17] и указывает, что, по данным гистологического исследования, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом 13% АБ были стабильными. Среди больных с нестабильными АБ 46% имели неповрежденную покрышку, а 54% – поврежденную. У пациентов с нестабильными АБ и целой покрышкой уровень отдельных популяций Т-лимфоцитов (CD3-CD16+, CD56+, CD3+CD25+ и CD4+CD25+) был достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными АБ и поврежденной покрышкой. Уровень CD19+, CD3+CD50+ и CD3-HLA-DR+ клеток в этой группе был достоверно ниже, чем у пациентов с нестабильными АБ и поврежденной покрышкой.

Таким образом, наши данные в той или иной мере находят подтверждение в специальной литературе.

**ВЫВОДЫ**

1. Стабильный тип АБ при СД отличается меньшей степенью развития фиброзной покрышки, что может быть фактором риска и переходом ее в нестабильный тип.

2. Липидный тип нестабильных АБ характеризуется лимфоцитарной реакцией соединительной ткани. Дистрофически-некротический тип нестабильных АБ у данной группы больных отличается менее выраженными процессами кальцификации по сравнению с группой сравнения, причиной чего может быть гипокальциемия. Воспалительно-эрозивный тип нестабильной АБ носит черты хронического воспаления с отсутствием признаков ремоделирования, что может быть связано с индуцированной гиперкальциемией дифференцировкой макрофагов фенотипа M1.

3. Строение и уровень кальцификации АБ связан с нарушением кальциевого обмена, что может быть обусловлено первичными или вторичными изменениями в околотитовидных железах.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Черская М. С., Гурьянов В. Г., Комиссарова О. С. Возрастные и половые различия мозгового кровообращения у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. Семейная медицина. 2020;4(90):71-76.

2. Занозина О. В., Боровков Н. Н., Щербатюк Т. Г. Окисленные модифицированные белки в генезе атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2009;2:72-75.

3. Кишкович Ю. С., Демидова Т. Ю. Атеросклероз артерий нижних конечностей у пациента с сахарным диабетом 2 типа. Терапия. 2020;8(42):149-155. doi: 10.18565/therapy.2020.8.149-155

4. Михайличенко В. Ю., Пилипчук А. А., Самарин С. А. Патологические аспекты липидного и фосфолипидного обмена у крыс при инфаркте миокарда и сахарном диабете. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;1. Доступно на <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27395> (дата обращения: 15.08.2021).
5. Садикова Н. Г., Джафарова Н. А., Нажмитдинова Д. А., Урунбаева Д. А. Особенности течения субклинического коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. *Интернаука: электрон. научн. журн*. 2019;13(95). Доступна на <https://internauka.org/journal/science/internauka/95> (дата обращения: 16.07.2021).
6. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа. *Атеротромбоз*. 2020;1:34-44. doi:10.21518/2307-1109-2020-1-34-44
7. Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Пушкарев В. В., Ковзун Е. И., Тронько Н. Д. Сахарный диабет и атеросклероз. роль процессов воспаления в патогенезе (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(7):486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747
8. Слепцов А. А., Назаренко М. С., Зайцева А. В., Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Барбараш О. Л., Пузырев В. П. Структурная вариабельность локуса *arobes3a-arobes3b* у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):48-49. doi: 10.25557/2073-7998.2020.05.48-49
9. Li M. F., Zhao C. C., Li T. T., Tu Y. F., Lu J. X., Zhang R. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:43. doi:10.1186/s12933-016-0360-2
10. Koroleva E., Khapaev R., Lykov A., Klimontov V. The prevalence and risk factors of carotid artery stenosis in type 2 diabetic patients. BGRS/SB-2020: 12th International Multiconference "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology. Доступно на <http://assabionet.nsc.ru/open/department/6e881b09-6796-11e7-92ed-fca4141ecd68> (дата обращения 13.08.2021)
11. Королева Е.А., Хапаев Р.С., Климонтов В.В. Распространенность каротидного атеросклероза у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Доступно на <http://assabionet.nsc.ru/open/department/6e881b09-6796-11e7-92ed-fca4141ecd68> (дата обращения 13.08.2021)
12. Matter C. M., Stuber M., Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur. Heart J.*, 2009; 30 (21):2566–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehp419
13. Гулевская Т. С., Моргунов В. А., Ануфриев П. Л. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):13-19.
14. Масенко В.Л. Диагностика и связь коронарного и каротидного кальциноза и остеопенического синдрома у больных с мультифокальным атеросклерозом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: дисс. ... к.мед.н. – Кемерово, 2016. Доступно на <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-svyaz-koronarnogo-i-karotidnogo-kaltsinoza-i-osteopenicheskogo-sindroma-u-boln> (дата обращения 15.08.2021)
15. Масенко В. Л., Коков А. Н., Семенов С. Е., Барбараш О. Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99 (6):310–8. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318
16. Хрячкова О.Н. Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца: Дисс. ... канд.мед.н. – Кемерово, 2019. Доступна на <https://health-family.ru/upload/iblock/2ea/2eaa08044e65d7e130b9967aa3a28390.pdf> (дата обращения 15.08.2021)
17. Токлуева Л.Р. Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерий: Дисс. ... канд.мед.н. – Москва, 2016. Доступно по [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/dissertation\\_tokluevalr.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/dissertation_tokluevalr.pdf) (дата обращения 15.08.2021)

## REFERENCES

1. Cherskaya M. S., Guryanov V. G., Komissarova O. S. Age and sex differences in cerebral circulation in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. *Semejnaja medicina*. 2020;4(90):71-76. (in Rus.)
2. Zanozina O. V., Borovkov N. N., Shcherbatyuk T. G. Oxidized modified proteins in the genesis of atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2009;2:72-75. (in Rus.)
3. Kishkovich Yu. S., Demidova T. Yu. Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Terapija*. 2020;8(42):149-155. (in Rus.) doi: 10.18565/therapy.2020.8.149-155

4. Mikhaylichenko V. Yu., Pilipchuk A. A., Samarin S. A. Pathophysiological aspects of lipid and phospholipid metabolism in rats with myocardial infarction and diabetes mellitus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;1. (in Rus.) Available at <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27395> (access on: 15.08.2021).
5. Sadikova N. G., Jafarova N. A., Nazhmitdinova D. A., Urunbaeva D. A. Features of the course of subclinical coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Internauka*. 2019;13(95). Available at <https://internauka.org/journal/science/internauka/95> (access on 16.07.2021). (in Rus.)
6. Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Management of the risk of ischemic events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Aterotromboz*. 2020;1:34-44. (in Rus.) doi:10.21518/2307-1109-2020-1-34-44
7. Sokolova L. K., Pushkarev V. M., Pushkarev V. V., Kovzun E. I., Tronko N. D. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis (literature review). *Intern. J. Endocrin.* 2017;13(7):486-498. (in Rus.) doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747
8. Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Zaitseva A. V., Kazantsev A. N., Burkov N. N., Barbarash O. L., Puzyrev V. P. Structural variability of the apobec3a-apobec3b locus in patients with carotid atherosclerosis in combination with acute cerebrovascular accidents and type 2 diabetes mellitus. *Medicinskaja genetika*. 2020;19(5):48-49. (in Rus.) doi: 10.25557/2073-7998.2020.05.48-49
9. Li M. F., Zhao C. C., Li T. T., Tu Y. F., Lu J. X., Zhang R. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:43. doi:10.1186/s12933-016-0360-2
10. Koroleva E. A., Khapaev R. S., Klimontov V. V. Type 2 diabetes and chronic kidney disease. Available at <http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/6e881b09-6796-11e7-92ed-fcaa141ecd68>. Access on 13.08.2021 (in Rus.)
11. Koroleva E., Khapaev R., Lykov A., Klimontov V. The prevalence and risk factors of carotid artery stenosis in type 2 diabetic patients. *BGRS/SB-2020: 12th International Multiconference "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/ Systems Biology 2018*;183-184. Available at <http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/6e881b09-6796-11e7-92ed-fcaa141ecd68>. Access on 3.08.2021 (in Rus.)
12. Matter C. M., Stuber M., Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur. Heart J.*, 2009; 30 (21):2566–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehp419
13. Gulevskaya T S, Morgunov V A, Anufriev P L. The structure of atherosclerotic plaques of the carotid sinus and cerebrovascular accident. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2010; 4 (1): 13-19. (in Rus.)
14. Masenko V.L. Diagnosis and relationship of coronary and carotid calcification and osteopenic syndrome in patients with multifocal atherosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus: diss. ... Cand. Med. Sc. – Kemerovo, 2016. Available at <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-svyaz-koronarnogo-i-karotidnogo-kaltsinoza-i-osteopenicheskogo-sindroma-u-boln> (access 15.08.2021) (in Rus.)
15. Masenko V. L., Kokov A. N., Semenov S. E., Barbarash O. L. Noninvasive evaluation of density of coronary and carotid calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (6): 310–8 (in Russ.). doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318
16. Khryachkova O.N. General pathogenic mechanisms of coronary calcinosis and bone tissue mineral density disorders in ischemic heart disease: Diss. ... Cand.Med.Sc. – Kemerovo, 2019. Available at [https://health-family.ru/upload/iblock/2ea/2ea\\_a08044e65d7e130b9967aa3a\\_28390.pdf](https://health-family.ru/upload/iblock/2ea/2ea_a08044e65d7e130b9967aa3a_28390.pdf) (access 15.08.2021) (in Rus.)
17. Toklueva L.R. Comparative assessment of clinical, biochemical and functional parameters in asymptomatic patients with damaged and undamaged membranes of unstable hemodynamically significant atherosclerotic plaques of the carotid arteries: Diss. ... Cand.Med. Sc. – Moscow, 2016. Available at [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/dissertation\\_tokluevalr.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/dissertation_tokluevalr.pdf) (accessed 15.08.2021) (in Rus.)

## ВЫБОР ВАРИАНТА ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТРЕОЗЕ

Пампутис С. Н., Лопатникова Е. Н., Пампутис Д. С.

Кафедра хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, ул. Революционная, 5, Ярославль, Россия

**Для корреспонденции:** Пампутис Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 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>

Lopatnicova E. N., <http://orcid.org/0000-0002-9449-3955>

Pamputis D. S., <https://orcid.org/0000-0003-3828-9762>

### РЕЗЮМЕ

Расширение перечня вариантов и способов паратиреоидэктомии при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) способствует с одной стороны пациент-ориентированному выбору варианта удаления околощитовидных желез, с другой стороны необходим научно-обоснованный подход к выбору хирургической тактики. Цель исследования - снижение операционных рисков при хирургическом лечении ПГПТ на основе пациент-ориентированного подхода к выбору способа паратиреоидэктомии. Изучены результаты 239 пациентов страдающих первичным гиперпаратиреозом, которые имели увеличенные околощитовидные железы в ортотопии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа удаления околощитовидных желез: поэтапная паратиреоидэктомия (лазерная абляция) и открытая одномоментная паратиреоидэктомия. Выполненный анализ сравнения результатов двух способов паратиреоидэктомии в ближайшем и отдаленном периодах не выявил статистически ( $p \leq 0,05$ ) достоверных различий. Уровни кальция ионизированного и паратиреоидного гормона находились в статистически сопоставимых параметрах, что позволяет считать равными применяемые методики по безопасности и лечебной эффективности. Для повышения точности выбора и уменьшения степени субъективизма в принятии решения о варианте паратиреоидэктомии, на основании пациент-ориентированного подхода разработан способ прогнозирования эффективности хирургических методов лечения ПГПТ. Предложенная прогностическая модель и разработанный на ее основе алгоритм, позволяют на дооперационном этапе, учитывая индивидуальные показатели каждого пациента, выстроить последовательность действий хирурга и сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии. Предложенный пациент-ориентированный вариант выбора хирургической тактики, основанный на прогнозировании ее эффективности, способствует снижению операционных рисков при выполнении хирургического пособия больным ПГПТ.

**Ключевые слова:** пациент-ориентированный подход, первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, отдаленные результаты, лазерная абляция, ультразвуковая навигация, малоинвазивное лечение, кальций, паратиреоидный гормон.

## CHOOSING A PARATHYROIDECTOMY OPTION FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Pamputis S. N., Lopatnicova E. N., Pamputis D. S.

Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russia

### SUMMARY

Expanding the list of options and methods of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism (PHPT) promotes, on the one hand, a patient-oriented choice of the option for removing the parathyroid glands, on the other hand, a scientifically based approach to the choice of surgical tactics is necessary. The aim of the study was to reduce operational risks in the surgical treatment of PHPT based on a patient-oriented approach to the choice of the method of parathyroidectomy. The results of 239 patients suffering from primary hyperparathyroidism who had enlarged parathyroid glands in orthotopy were studied. The patients were divided into two groups depending on the method of parathyroid gland removal: step-by-step parathyroidectomy (laser ablation) and open single-step parathyroidectomy. The analysis of the comparison of the results of the two methods of parathyroidectomy in the near and long-term periods did not reveal statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). The levels of ionized calcium and parathyroid hormone were in statistically comparable parameters, which allows us to consider the applied methods as equal in terms of safety and therapeutic effectiveness. To improve the accuracy of the choice and reduce the degree of subjectivity in deciding on the option of parathyroidectomy, a method for predicting the effectiveness of surgical methods of treating PHPT was developed on the basis of a patient-oriented approach. The proposed prognostic model and the algorithm developed on its basis allow us to build a sequence of actions of the surgeon at the preoperative stage, taking into account the individual indicators of each patient, and make an unmistakable choice of the parathyroidectomy option. The proposed patient-oriented choice of surgical tactics, based on the prediction of its effectiveness, helps to reduce operational risks when performing surgical assistance to patients with PHPT.

**Key words:** primary hyperparathyreosis, parathyroidectomy, long-term results, patient-centered approach, ultrasound-guided, low-invasive treatment, percutaneous laser ablation, parathyroid hormone, calcium.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), доказанный клиническими, лабораторными и инструментальными методами, а особенно его манифестные формы в большинстве случаев требует оперативного лечения. [1]. Эндокринные хирурги в последнее время заметно расширили перечень вариантов и способов удаления увеличенных околощитовидных желез. Актуальными являются и селективная паратиреоидэктомия, и видео-ассистированные и робот-ассистированные паратиреоидэктомии [2; 3; 4]. Стремление улучшить качество оказываемой в том числе, хирургической помощи пациентам с ПГПТ позволило вывести это заболевание на уровень наиболее распространенного заболевания в нашей стране, которое успешно лечится хирургами. При этом, за рубежом не прекращаются исследования по изучению эффективности ультразвук-контролируемых минимально-инвазивных вариантов удаления измененных околощитовидных желез (ОЩЖ) [5]. Самым современным вариантом паратиреоидэктомии является не инвазивный вариант паратиреоидэктомии с применением ультразвуковой фокусированной высокоинтенсивной (HIFU) деструкции [6]. По этому варианту в настоящее время недостаточно проведено исследований, чтобы утверждать о высокой результативности выполняемого лечения. По другим ультразвук-контролируемым методам, к которым относятся паратиреоидэктомии с использованием радиочастотной, микроволновой и лазерной абляции [7; 8] в литературе накопилось достаточное количество исследований, свидетельствующих о их высокой эффективности и отсутствии осложнений при применении [9; 10].

Разнообразие вариантов паратиреоидэктомии способствует с одной стороны пациент-ориентированному выбору варианта удаления околощитовидных желез, с другой стороны требует научно-обоснованного подхода к выбору хирургической тактики. В связи с этим, изучение объективных способов выбора варианта паратиреоидэктомии в настоящее время является актуальной задачей паратиреоидной хирургии.

Цель исследования: снижение операционных рисков при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза на основе пациент-ориентированного подхода к выбору варианта паратиреоидэктомии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение последних 8 лет (2012-2020 гг.) в клинике хирургических болезней ЯГМУ было выявлено 239 пациента с первичным гиперпаратиреозом, требующих хирургического лечения и имеющих патологически-измененные ОЩЖ в ортотопии. Согласно, разработанным для исследования критериям включения и исключения, пациенты были разделены на группы: в первой представлены пациенты, которым произведена

чрескожная ультразвук-контролируемая поэтапная паратиреоидэктомия посредством лазерной абляции (61 пациент), во второй – пациенты, с выполненной одномоментная открытой паратиреоидэктомия (178 пациентов).

В качестве лабораторной диагностики определяли в крови уровни ионизированного кальция ( $Ca^{++}$ ), паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы, фосфора и витамина Д; в суточной моче определяли экскрецию кальция.

Инструментальная диагностика включала в себя рентгенографию костной системы, остеоденситометрию, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевыделительной системы и органов брюшной полости.

В качестве топической диагностики использовали УЗИ околощитовидных желез с последующей тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией с определением уровня ПТГ.

Показания для хирургического лечения выставляли согласно Российским национальным клиническим рекомендациям (2016). Были использованы два способа удаления ОЩЖ. Для выполнения чрескожной ультразвук-контролируемой поэтапной паратиреоидэктомии пользовались методикой согласно «Способу лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза» [11]. Данный вариант подразумевает чрескожное применение лазерной абляции, посредством которой за несколько сеансов, поэтапно происходит удаление ОЩЖ. Второй вариант паратиреоидэктомии подразумевал одномоментное удаление ОЩЖ через открытую операцию.

Критериями эффективности выполненного хирургического лечения считали снижение и сохранение значений  $Ca^{++}$  и ПТГ на целевом уровне в ближайшем и отдаленном периодах: через 1 месяц, 6 месяцев и через 5 лет после операции.

Полученные результаты статистически обработаны с применением пакета прикладных программ STATISTICA, version 10, StatSoft, Inc. (2011). Для последовательного определения из множества признаков комбинации наиболее значимых показателей, которые отличают группы друг от друга был применен метод редукции на основе компьютерной программы «MedCalc» v. 15.8. Для оценки прогностического влияния каждого параметра, а также их возможной комбинации был применен ROC-Analysis и логистический регрессионный анализ. При достижении критического уровня, не превышающего 5%, выявленные различия считались достоверными.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Варианты паратиреоидэктомии, используемые в исследовании имеют принципиальные отличия (таблица 1).

## Отличительные признаки двух вариантов паратиреоидэктомии

	Паратиреоидэктомия	
	Поэтапная	Одномоментная
Госпитализация (необходимость)	Амбулаторно	Специализированное хирургическое отделение
Обезболивание	Без обезболивания	Интубационный наркоз
Методика	Лазерная абляция с поэтапным удалением ОЩЖ за несколько сеансов	Оперативное пособие с одномоментным удалением ОЩЖ и перевязкой питающего сосуда
Наличие косметического дефекта	Дефекты на коже отсутствуют (выполняется чрескожно пункционно)	Послеоперационный рубец

При этом, сравнение их клинической эффективности в первые 6 месяцев после хирургического лечения и в отдаленном периоде (5 и более лет)

проводимое по основным лабораторным показателям вывило сопоставимые результаты, соответствующие критериям эффективности (таблица 2).

Таблица 2

Средние дооперационные и послеоперационные уровни ПТГ и Са<sup>++</sup>

		Поэтапная паратиреоидэктомия		Одномоментная паратиреоидэктомия	
		ПТГ	Са <sup>++</sup>	ПТГ	Са <sup>++</sup>
1	До операции	157,2±7,47	1,28±0,01	841,3±154,39	1,38±0,01
2	1 сутки	--	--	117,0±49,2	1,13±0,01
3	1 месяц	44,0±2,32	1,11±0,01	46,92±2,16	1,12±0,006
4	6 месяцев	39,5±2,11	1,12±0,008	37,31±2,01	1,16±0,006
5	1 год	44,6±2,31	1,14±0,01	39,83±3,27	1,17±0,008
6	Пять лет и более	57,2±5,9	1,16±0,01	43,16±2,9	1,17±0,01

У пациентов обеих групп целевые значения основных лабораторных показателей достигли через 1 месяц после операции. В отдаленном по-

слеоперационном периоде значения этих лабораторных показателей также оставались на целевом уровне (рис. 1 и рис. 2).

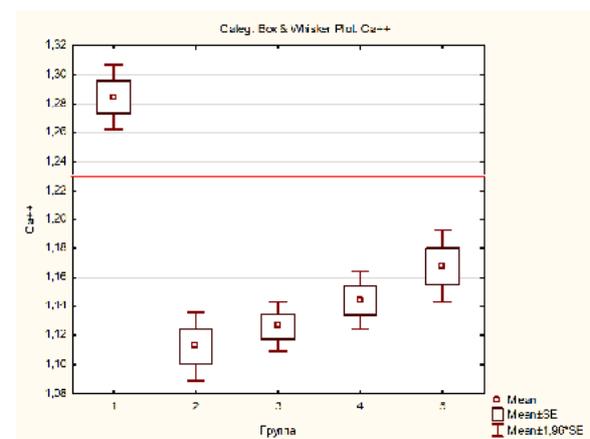
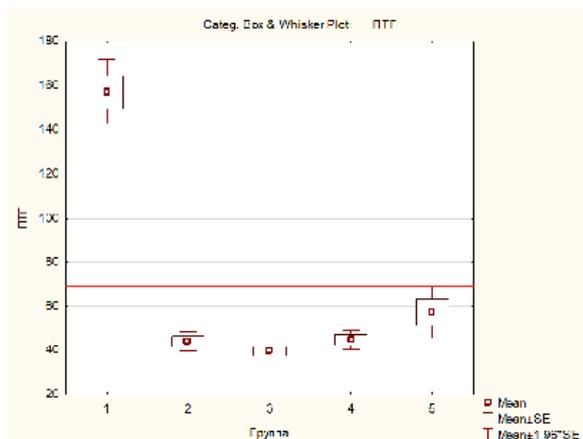


Рис. 1 – Графическое изображение лабораторных показателей на до- и в послеоперационном периоде: а – уровень ПТГ, а1 – уровень Са<sup>++</sup> (паратиреоидэктомия поэтапная).

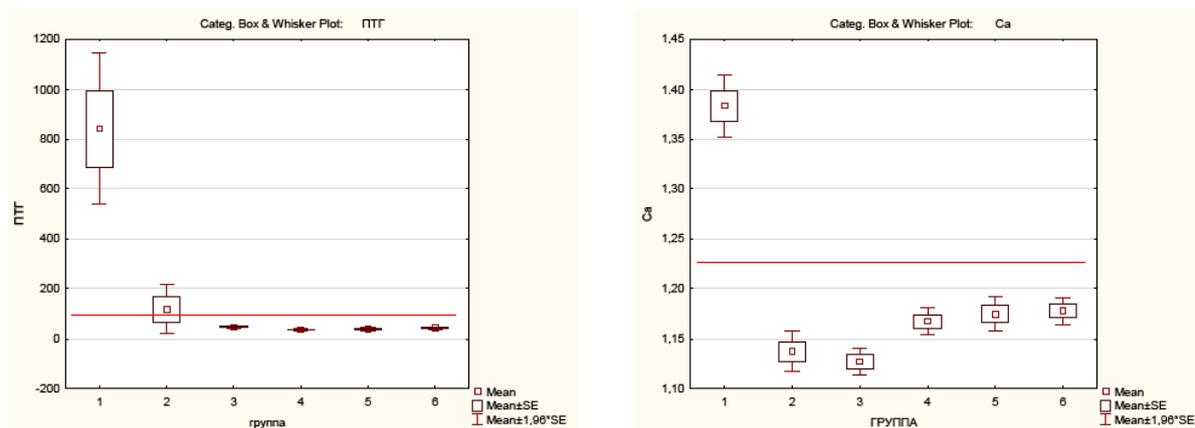


Рис. 2 – Графическое изображение лабораторных показателей на до- и в послеоперационном периоде: а – уровень ПТГ, а1 – уровень Са<sup>++</sup> (паратиреоидэктомия одномоментная).

Учитывая сопоставимые по клинической эффективности результаты и ближайшего и отдаленного периода двух разных вариантов паратиреоидэктомии, возникает вопрос о разработке методики, позволяющей хирургу выбрать единственно правильный, основанный на индивидуальных особенностях способ удаления измененной ОЩЖ. Нами предложен «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» [12].

На первом этапе разработки способа, используя программу «MedCalc» (v.15.8) методом редукции, последовательно, из множества признаков, были определены комбинации наиболее значимых показателей, отличающие друг от друга

группы. Значимые предикторы (дооперационные значения Са<sup>++</sup>, ПТГ, 25(ОН)-витамин D, наличие снижения МПКТ, объем ОЩЖ), выделенные на основании результатов логистической регрессии стали основой для системы выбора метода хирургического лечения. При этом модель обладала устойчивым уровнем значимости с  $p \leq 0,001$  и значениями статистик Cox & Snell R<sup>2</sup> и Nagelkerke R<sup>2</sup> на уровне 0,2178 и 0,4003 соответственно. Сформированная прогностическая модель позволяет говорить о вероятной эффективности хирургического метода лечения, учитывая полученные значимые параметры. Уровень прогностической значимости выявленных независимых переменных представлен в таблице 3.

Таблица 3

Независимые переменные (прогностическая значимость)

Независимая переменная	Отношение шансов	Доверительный интервал (-95%)	Доверительный интервал (95%)
ПТГ (пг/мл) – дооперационный уровень	1,0018	0,9999	1,0036
25(ОН)-D (нг/мл) - дооперационный уровень	0,9549	0,9085	1,0037
Са <sup>++</sup> (ммоль/л) - дооперационный уровень	2,7831	1,2364	3,4521
МПКТ (остеопороз - 101, остеопения - 102, нет - 103)	2,6294	1,2052	5,7364
ОЩЖ - объем (см <sup>3</sup> )	2,9393	1,0283	8,4015

Коэффициент конкордации (прогностическая мощность модели) определен как 87,92%.

Следующим этапом было формирование регрессионного уравнения, целью которого было выявление возможной комбинации выделенных переменных. На основании уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью,

определенных по последующей процедуре ROC-анализа. Уровень значения данной модели статистически значимый ( $p < 0,0001$ ). ROC-кривая прогностической модели (графическое отражение модели) представлено на рисунке 3.

Критические операционные характеристики представлены в таблицах № 4 и 5.

В результате, после математической обработки данных получен набор оптимальных признаков и

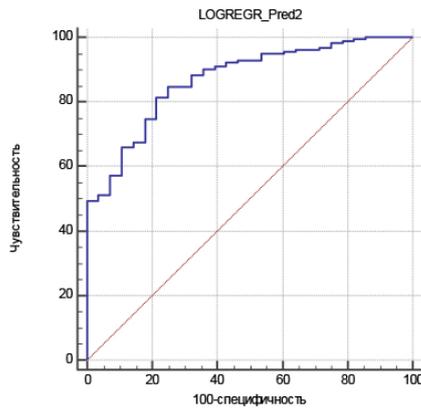


Рис. 3 ROC-кривая прогностической модели (графическое отражение)

ПКЭомлпг=Са×ЗнП <sub>1</sub> -ВД×ЗнП <sub>2</sub> +МПК×ЗнП <sub>3</sub> +ОЩЖ×ЗнП <sub>4</sub> +ПТГ×ЗнП <sub>5</sub> -Кон	
ЗнП <sub>1...5</sub>	- значение соответствующего образца переменной
Са	- уровень ионизированного кальция до операции (ммоль/л)
ВД	- 25(ОН)-витамин D (нг/мл)
МПК	- наличие снижения минеральной плотности костной ткани (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103-нет)
ОЩЖ	- объем ОЩЖ (см <sup>3</sup> )
ПТГ	- уровень ПТГ до операции (пг/мл)
Кон.	- константа для данной совокупности

Таблица 4

Операционные характеристики модели и AUC (площадь под ROC-кривой) прогностической модели

Операционные характеристики модели	
Индекс Юдена J	0,5989
Интервал доверия 95% а	от 0,4451 до 0,7060
Связанный критерий	>0,810673129
Интервал доверия 95% а	>0,772134565 до >0,9656429
Специфичность	78,57
Чувствительность	81,32
AUC (площадь под ROC-кривой)	
AUC	0,870
Интервал доверия 95% b	от 0,817 до 0,912
z-статистика	11,486
Среднеквадратическая ошибка а	0,0322
Уровень значимости P (площадь=0,5)	<0,0001

В результате решения уравнения, высокую эффективность именно ультразвук-контролируемой поэтапной паратиреоидэктомии с использованием лазерной абляции прогнозируют при получении значения прогностического коэффициента <0,8106. При получении значения прогностического коэффициента ≥0,8106 прогнозируют высокую эффективность именно открытой одноментной паратиреоидэктомии.

сформирован способ, позволяющий на дооперационном этапе прогнозировать эффективность различных вариантов паратиреоидэктомии у пациентов с ПГПТ, который заключается в определении классификационного значения.

Предлагаемый «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» осуществляется следующим образом: на дооперационном этапе у каждого пациента производят учет следующих данных: дооперационный уровень Са<sup>++</sup> в ммоль/л, дооперационный уровень 25(ОН)-D в нг/мл, наличие снижения МПК (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103 - нет), объем ОЩЖ в см<sup>3</sup>, уровень ПТГ в пг/мл. С использованием полученных значений решают регрессионное уравнение:

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненный анализ сравнения результатов двух способов паратиреоидэктомии в ближайшем и отдаленном периодах не выявил статистически (p≤0,05) достоверных различий. Уровни кальция ионизированного и паратиреоидного гормона находились в статистически сопоставимых параметрах, что позволяет считать равными применяемые методики по безопасности и лечебной эффективности.

Таблица 5

## Оцененные чувствительность при фиксированной специфичности и специфичность при фиксированной чувствительности

Чувствительность при фиксированной специфичности			
Специфичность	Чувствительность	95% CI a	Критерий
80,00	74,73	от 49,41 до 88,46	>0,83734535
90,00	57,14	от 41,21 до 74,18	>0,933190272
95,00	51,10	от 36,45 до 63,74	>0,959735349
97,50	49,45	от 0,00 до 0,00	>0,964194352
99,00	49,45	от 0,00 до 0,00	>0,965063481
Специфичность при фиксированной чувствительности			
Чувствительность	Специфичность	95% CI	Критерий
80,00	78,57	от 60,71 до 92,86	>0,817566128
90,00	64,29	от 42,86 до 82,14	>0,756591924
95,00	46,43	от 21,43 до 71,43	>0,61159994
97,50	25,00	от 10,71 до 50,00	>0,484805014
99,00	17,86	от 3,57 до 35,71	>0,419225862

Учитывая сравнительную характеристику результатов хирургического лечения с различным подходом в его организации, возникает необходимость в повышении точности выбора и снижении степени субъективизма в принятии решения о способе паратиреоидэктомии, основываясь на пациент-ориентированном подходе.

На предоперационном этапе реализация подобной задачи возможна, если принятие решения будет основываться на объектно-ориентированной модели, построенной на результатах математического и статистического моделирования. За основу берется набор первичных данных (данных лабораторного и инструментального обследования), который отражает состояние пациентов перед выполнением хирургического пособия. Применяя к набору первичных данных математический аппарат, необходимо учитывать интегративную и мультипликативную направленность изменений, происходящих во время оказания пособия на течение послеоперационного периода. Оценка этих изменений с помощью математического выражения, позволяет полученные данные экстраполировать на пациентов, ко-

торым необходимо оказать квалифицированное хирургическое пособие.

Отмеченные возможности прогностической модели были рассчитаны и проверены посредством процедур логистической регрессии и оценки его результатов с одной стороны с помощью ROC-анализа, с другой стороны проверкой в повседневной практике. Разработанная прогностическая модель имеет следующие операционные характеристики: прогностическая мощность модели (коэффициент конкордации) составила 87,92%, чувствительность – 81,32, специфичность – 78,57. Особенности полученных данных позволяют утверждать о хорошем качестве полученной модели и возможности ее использования на практике.

Предлагаемая многофакторная система прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ, основана на дооперационном учете значимых предикторов: уровень ПТГ, уровень Ca<sup>++</sup>, уровень 25(OH)-D, минеральная плотность костной ткани (норма, остеопения или остеопороз), объем измененной ОЩЖ (рисунк 4).

$$ПК_{эмп.лпг} = Ca \times 3n_{П1} - ВД \times 3n_{П2} + МПК \times 3n_{П3} + ОЩЖ \times 3n_{П4} + ПТГ \times 3n_{П5} - Кои$$

Рис. 4 Регрессивное уравнение для прогнозирования эффективности хирургических методов лечения ПГПТ

Решая данное уравнение на дооперационном этапе, хирург получает соответствующее классификационное значение, для каждого пациента, которое сопоставив с аналитической шкалой позволяет прогнозировать эффектив-

ность предстоящего хирургического лечения: поэтапная ультразвук-контролируемая паратиреоидэктомия с использованием лазерной абляции или открытая одномоментная паратиреоидэктомия. Таким образом, достигается

желаемый эффект снижения вероятности развития рецидива заболевания и развития осложнений. На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм оказания хирургической помощи при ПГПТ».

гической помощи при ПГПТ», позволяющий выстроить последовательность действий хирурга при выборе варианта хирургического лечения:

### «Алгоритм оказания хирургической помощи при ПГПТ»



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная прогностическая модель и разработанный на ее основе алгоритм, позволяют на дооперационном этапе, учитывая индивидуальные показатели каждого пациента, выстроить последовательность действий хирурга и сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии. Предложенный пациент-ориентированный вариант выбора хирургической тактики, основанный на прогнозировании ее эффективности, спо-

собствует снижению операционных рисков при оказании хирургической помощи больным ПГПТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. 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; Sep.40(9): 979-983. doi: 10.1007/s40618-017-0658-2

3. 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): С.58-61

4. Kurganov I. A., Emel'yanov S. I., Bogdanov D. Y., Matveyev N. L., Lukuanchenko D. V., Mamistvalov O. A., Agafonov M. Sh., Rutenburg G. M., Guslev A. B. The minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Khirurgiia (Mosk).* 2017; 7: 33-39.

5. Liu C., Wu B., Huang P., Ding Qian, Xiao Lei, Zhang Mei, Zhou Jing. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism With Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2016; 27 (6):867-75. doi: 10.1016/j.jvir.2016.02.013.

6. 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

7. Zeng Z., Peng C. Z., Liu J. B., Li Y-W., He H-F., Hu Q-H., Lin B., Shen X-G. Efficacy of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Parathyroid Hyperplasia: Single Session vs. Two-Session for Effect on Hypocalcemia. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 6206. doi:10.1038/s41598-020-63299-8

8. Ma H., Ouyang C., Huang Y., Xing C., Cheng Ch., 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

9. Appelbaum L., Goldberg S. N., Ierace T., Mauri G., Solbiati L. US-guided Laser Treatment of Parathyroid Adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):366-372. doi: 10.1080/02656736.2020.1750712.PMID: 32308070

10. 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; 29 (10):5607-5616. doi: 10.1007/s00330-019-06078-Y.

11. Патент РФ на изобретение №2392898. Публ. 27.06.2010. Бюл. №18. Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н. Способ

лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Доступно по [https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/INDEX_RU.HTM)

12. Патент РФ на изобретение №2697109. Публ. 12.08.2019. Бюл. №23. Пампутис С. Н., Колобанов А.А., Шубин Л. Б., Пампутис Д. С. Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза. Доступно по [https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2019/08/20/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2019/08/20/INDEX_RU.HTM)

#### REFERENCES

1. Velichko A. V., Dundarov Z. A., Pohogay V. V., Zylev S. L. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Health and environmental problems.* 2016;3 (49):70-76. (In Russ).

2. 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; Sep.40(9): 979-983. doi: 10.1007/s40618-017-0658-2

3. Vetshev P. S., Ablitsov A. Y., Zhivotov V. A., Droggin A. Y., 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): С.58-61. (In Russ).

4. Kurganov I. A., Emel'yanov S. I., Bogdanov D. Y., Matveyev N. L., Lukuanchenko D. V., Mamistvalov O. A., Agafonov M. Sh., Rutenburg G. M., Guslev A. B. The minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Khirurgiia (Mosk).* 2017; 7: 33-39.

5. Liu C., Wu B., Huang P., Ding Qian, Xiao Lei, Zhang Mei, Zhou Jing. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism With Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2016; 27 (6):867-75. doi: 10.1016/j.jvir.2016.02.013.

6. 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

7. Zeng Z., Peng C. Z., Liu J. B., Li Y-W., He H-F., Hu Q-H., Lin B., Shen X-G. Efficacy of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Parathyroid Hyperplasia: Single Session vs. Two-Session for Effect on Hypocalcemia. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 6206. doi:10.1038/s41598-020-63299-8

8. Ma H., Ouyang C., Huang Y., Xing C., Cheng Ch., 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

9. Appelbaum L., Goldberg S. N., Ierace T., Mauri G., Solbiati L. US-guided Laser Treatment of Parathyroid Adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):366-372. doi: 10.1080 / 02656736.2020.1750712.PMID: 32308070

10. 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; 29 (10):5607-5616. doi: 10.1007 / s00330-019-06078-Y.

11. Patent RU No.2392898. Publ. 27.06.2010. Bul. №18. Pamputis S. N., Alexandrov Yu. K., Patronov Yu. N. Method of treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. Available by [https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2010FULL/2010.06.27/INDEX_RU.HTM)

12. Patent RU No. 2697109. Publ. 12.08.2019. Bul. №23. Pamputis S. N., Kolobanov A. A., Shubin L. B., Pamputis D. S. Method for predicting the effectiveness of surgical methods for the treatment of primary hyperparathyroidism. Available by [https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2019/08/20/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2019/08/20/INDEX_RU.HTM)

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АБДОМИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Паршин Д. С.

*Кафедра общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия*

**Для корреспонденции:** Паршин Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: parshin.doc@gmail.com

**For correspondence:** Dmitrii S. Parshin, Cand.M.Sciences, assistant professor of general surgery department with the course of post-diploma education of Astrakhan state medical University, MHP RF, e-mail: parshin.doc@gmail.com

### Information about authors:

Паршин Д. С., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время данные многоцентровых и когортных исследований показывают, что пациенты с диабетом, перенесшие хирургическую операцию, испытывают значительно более высокий риск инфекции области хирургического вмешательства, несостоятельности анастомозов и др. в послеоперационном периоде. Цель исследования: изучить абдоминальную микроциркуляцию методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных с распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета и оценить прогностические возможности метода. Проведено рандомизированное контролируемое исследование (уровень доказательности IIB). Обследовано 46 пациентов, страдающих сахарным диабетом, которые были оперированы по поводу вторичного распространенного фибринозно-гнойного перитонита. Больные разделены на две группы по 23 больных, основную – с развившимися послеоперационными осложнениями и сравнения – без осложнений. Исследование проведено анализатором микрокровотока и микролимфотока «Лазма МЦ-1» (Россия). Выполнялось сканирование париетальной и висцеральной брюшины, тонкого и толстого кишечника, а также краев лапаротомной раны. Всего выполнено 276 сканирований. Взаимосвязь показателей определяли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Показатели микроциркуляции в обеих группах характеризовались выраженными нарушениями пре- и посткапиллярного сопротивления и расстройствами тканевой перфузии. Статистически значимыми оказались показатели: процент микроциркуляции ( $r=0,74$  при  $p\leq 0,05$ ), среднеквадратическое отклонение ( $r=0,65$  при  $p\leq 0,05$ ), коэффициент вариации ( $r=0,57$  при  $p\leq 0,05$ ) и процент шунтирования. У пациентов основной группы изменения выражались в повышении пре- и посткапиллярного сопротивления, прогрессирующее артериоло-венулярное шунтирование. Все это в конечном итоге приводило к расстройствам перфузии стенки кишечника, брюшины и лапаротомной раны. Методика абдоминальной лазерной доплеровской флоуметрии может являться прогностическим методом, который позволяет после первичной операции прогнозировать развитие ранних послеоперационных осложнений и внести коррекцию в лечение.

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения, распространенный перитонит, перитонеальная микроциркуляция, сахарный диабет, лазерная доплеровская флоуметрия.

## PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF ABDOMINAL MICROCIRCULATION IN ADVANCED PERITONITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Parshin D. S.

*Astrakhan state medical University, Astrakhan, Russia*

### SUMMARY

Goal: to study abdominal microcirculation by laser Doppler flowmetry in patients with widespread peritonitis associated with diabetes mellitus and to assess the prognostic capabilities of the method. This was a randomized controlled trial (evidence level IIB). The study involved 46 diabetic patients who were operated for secondary extended fibrinous-purulent peritonitis. The patients were divided into two groups of 23 patients, the main one - with progressed postoperative complications and comparison - without complications. The study was carried out by the analyzer of microcirculation and micro-lymphatic flow «Lazma MC-1» (Russia). Scanning of the parietal and visceral peritoneum, small and large intestines, as well as the edges of the laparotomic wound was performed. A total of 276 scans were performed. The relationship of indicators was determined using the Spearman's rank correlation coefficient. Microcirculation indices in both groups were characterized by pronounced disorders of pre- and postcapillary resistance and disorders of tissue perfusion. The following indicators turned out to be statistically significant: percentage of microcirculation ( $r=0.74$  in  $p\leq 0.05$ ), standard deviation ( $r=0.65$  in  $p\leq 0.05$ ), coefficient of variation ( $r=0.57$  in  $p\leq 0.05$ ) and shunting percentage. In patients of the main group, changes were expressed in an increase in pre- and postcapillary resistance, progressive arterio-venular shunting. All this ultimately led to disturbances in the perfusion of the intestinal wall, peritoneum and laparotomic wound.

The technique of abdominal laser Doppler flowmetry can be a prognostic method that allows predicting the development of early postoperative complications after primary surgery and making corrections in treatment.

**Key words:** postoperative complications, generalized peritonitis, peritoneal microcirculation, diabetes mellitus, laser Doppler flowmetry.

У 20% хирургических больных сахарный диабет. Поскольку прогнозируется увеличение распространенности диабета в мире с 9,3% в 2019 г. до 10,2% к 2030 г., диабет продолжает оставаться значительным сопутствующим заболеванием, которое необходимо учитывать при планировании хирургического вмешательства. Кроме того, недиагностированный диабет или «преддиабет» приводит к недооценке истинного числа пациентов с диабетом, перенесших хирургическую операцию, при этом исследования показывают, что истинная распространенность диабета у госпитализированных пациентов занижена почти на 40% [1;2].

Плохой гликемический контроль и гипергликемию связывают с нарушением заживления ран и повышенной восприимчивостью к инфекциям, что приводит к повышенному риску послеоперационных осложнений. Кроме того, гипергликемия приводит к дисбалансу воспалительной реакции, что приводит к нарушению локальной вазодилатации, опсонизации бактерий, адгезии нейтрофилов, хемотаксиса и фагоцитоза. Эти эффекты приводят к снижению периферического кровотока и ангиогенеза, что в конечном итоге задерживает заживление ран. Такие иммунологические и физиологические изменения негативно влияют на процессы заживления и увеличивают частоту инфекционных осложнений, что приводит к ухудшению результатов хирургического вмешательства [3-5].

В настоящее время данные как многоцентровых, так и когортных исследований показывают, что пациенты с диабетом, перенесшие хирургическую операцию, испытывают значительно более высокий риск инфекции области хирургического вмешательства, несостоятельности анастомозов в послеоперационном периоде [6; 7].

В послеоперационном периоде основным терапевтическим подходом является нормализация параметров системной гемодинамики с использованием в основном вазоактивных препаратов и жидкостей. Считается, что улучшение системного кровообращения приведет к параллельному улучшению микроциркуляции. Тем не менее, несколько исследований по микроциркуляции в критическом состоянии обнаружили, что сохранение микроциркуляторных изменений может происходить независимо от системных гемодинамических параметров, и что такая потеря когерентности связана с неблагоприятным исходом [8-11].

На протяжении десятилетий разрабатывались новые инструменты и методы для оценки микро-

циркуляции у пациентов в критическом состоянии. Существующие методики мониторинга микроциркуляции такие как капиллярорезистометрия низкоинформативна и не дает полной картины нарушений, методика витальной микроскопии является дорогостоящей, а метод биопсии является инвазивным и малоприменимым в клинике [12]. В последние годы в отечественной и зарубежной научной литературе появились работы с применением лазерной доплеровской флоуметрии при кишечной непроходимости, ишемических повреждений кишечника и перитоните [13-15].

Отсутствие работ, посвященных прогнозированию послеоперационных осложнений при распространенном перитоните у больных сахарным диабетом с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), послужило основанием для данного исследования.

Цель исследования: изучить абдоминальную микроциркуляцию методом ЛДФ у больных с распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета и оценить прогностические возможности метода.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное контролируемое исследование (уровень доказательности ПБ). Объектом исследования были 46 пациентов, страдающих сахарным диабетом, которые были оперированы по поводу вторичного распространенного фибринозно-гнойного перитонита в период с 2015-2020 гг. Первичные операции проводились по поводу деструктивного заболевания или повреждения органов брюшной полости при травмах. Давность заболевания колебалась от 6 до 78 часов. Возраст больных в среднем составил  $52 \pm 4,2$  лет, мужчин было 22, женщин – 24. Средняя давность заболевания сахарным диабетом составила  $6,2 \pm 1,6$  лет. Критерии включения в исследование: наличие сахарного диабета в анамнезе, индекс брюшной полости (ИБП) по Савельеву более 14 баллов; тяжесть состояния по APACHE II более 10 баллов; SOFA более 8 баллов. Критерии исключения: перитонит, вызванный нарушением мезентериального кровообращения; перитонит, сопровождающийся стойкой артериальной гипотензией, связанной с внеабдоминальными причинами (инфаркт миокарда, ОНМК и пр.); декомпенсированный септический шок; перитонит на фоне злокачественных новообразований IV стадии и канцероматоза брюшной полости. Все больные разделены на две равные группы (по 23

больных) основную – с развившимися послеоперационными осложнениями и сравнения – без осложнений. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести патологии, а также степени тяжести сахарного диабета. По нозологиям пациенты распределились следующим образом: острый аппендицит – 16, острая обтурационная кишечная непроходимость – 12, перфорация дивертикула толстой кишки – 6, перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки – 4, ущемленная вентральная грыжа – 4, острая странгуляционная кишечная непроходимость – 2, острый холецистит – 2. Послеоперационные осложнения в основной группе распределились следующим образом: локальное нагноение лапаротомной раны – 11; несостоятельность швов внутрибрюшных анастомозов – 4; внутрибрюшные абсцессы – 4; эвентрация – 3; перфорация острой язвы подвздошной кишки – 1. По классификации Clavien-Dindo распределение послеоперационных осложнений было следующим: I – 5; II – 3; IIIa – 4; IIIb – 7; IVa – 1; IVb – 1; V – 2.

Всем больным после лапаротомии, выполнялась абдоминальная лазерная доплеровская флоуметрия (АЛДФ) анализатором микрокровотока и микролимфотока аппаратом «Лазма МЦ-1» (Россия). С целью объективизации показатели снимали в течение 1 мин из 6-ти точек: париетальная брюшина в зоне источника перитонита; париетальная брюшина максимально отдаленная от источника; серозная оболочка тощей кишки (40 см от связки Трейтца); серозная оболочка толстой кишки (средняя треть поперечно-ободочной кишки); с обеих краев лапаротомной раны. Таким образом, выполнено 276 сканирований в обеих группах. Исследовали: процент микроциркуляции (ПМ; п.е.) – являющейся функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их усредненной скорости; среднеквадратическое отклонение (СКО;  $\sigma$ , п.е.) – средние колебания перфузии относительно среднего значения ПМ, характеризующее временную изменчивость перфузии и отражает среднюю изменчивость кровотока во всех частотных диапазонах, а так же коэффициент вариации ( $K_v$ ; %) – характеризует соотношение между изменчивостью перфузии со средней перфузией в зондируемом участке, т.е. отражает вазомоторную активность сосудов. Кроме того, анализировались показатели, полученные в результате вайвлет-преобразования, – нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), процент шунтирования (ПШ) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) который вычисляли по формуле:

$$\text{ИЭМ} = \text{AmaxLF} / \text{AmaxCF} + \text{AmaxHF},$$

где Amax – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока; CF – пуль-

совые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

Данные представлены в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической (M+m). Полученные результаты сравнивались с референсными значениями абдоминальной микроциркуляции, полученными у больных при плановых операциях по поводу не воспалительных заболеваний органов брюшной полости, не страдающих сахарным диабетом (12 больных).

Статистические взаимосвязи между показателями оценивались применением корреляционного модуля «Basic Statistics and Tables STATISTICA 6.0», регрессионного анализа, дисперсионного анализа и методов многомерной статистики. Применялся метод адаптивной рандомизации польвосмещенной модели (Utility-Offset Model). С целью определения достоверности различий между группами применялся критерий t Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия F Фишера. Оценку достоверности различий данных, в группах проводили по критерию парных сравнений U-теста Манна-Уитни. Взаимосвязь показателей определяли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели микроциркуляции, полученные при АЛДФ в обеих группах, характеризовались выраженными нарушениями пре- и посткапиллярного сопротивления и расстройством тканевой перфузии. В основной группе значения ПМ, СКО и  $K_v$  оставались достоверно ниже в сравнении с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). МТ и НТ перитонеальных сосудов, а также ИЭМ в основной группе был сравнительно ниже, однако статистически значимой разницы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В то же время ПШ в основной группе статистически достоверно повышался ( $p > 0,05$ ). (Таб. 1).

С целью выявления и оценки связи между двумя рядами сопоставляемых основных количественных показателей микроциркуляции (ПМ, СКО и  $K_v$ ) в группах исследования, проведено вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который позволяет проверить гетероскедастичность случайных ошибок регрессионной модели. При исследовании ПМ отмечена прямая корреляция с сильной связью в группах исследования ( $r = 0,74$  при  $p < 0,05$ ). (Рис. 1). При проведении взаимосвязи по показателю  $K_v$  получены данные свидетельствующие об умеренной прямой корреляционной связи в группах исследования ( $r = 0,65$  при  $p < 0,05$ ). (Рис.2).

Показатели абдоминальной микроциркуляции в группах исследования

Показатели	Референсные значения (n=12)	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=23)
ПМ (п.е)	32,23±1,22	17,9±1,54*	23,34±1,88*
СКО (п. е)	5,43±0,36	2,02±0,23*	3,45±0,20*
Kv (%)	12,61±1,55	6,07±3,88*	11,72±4,31*
НТ (п.е)	0,61±0,07	0,78±0,03	0,43±0,05
МТ (п.е)	0,58±0,03	0,74±0,04	0,51±0,03
ПШ (п.е)	1,17±0,08	4,83±0,04*	1,19±0,03*
ИЭМ	1,24±0,05	1,04±0,12	1,28±0,11

Примечание: \* - показатели со значением изменений  $p < 0,05$ ; п.е.-перфузионные единицы; %

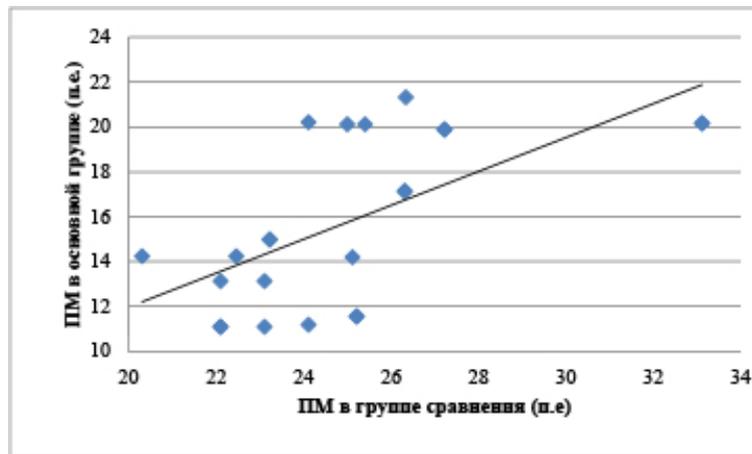


Рис. 1. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру ПМ в группах исследования ( $r=0,74$  при  $p < 0,05$ )

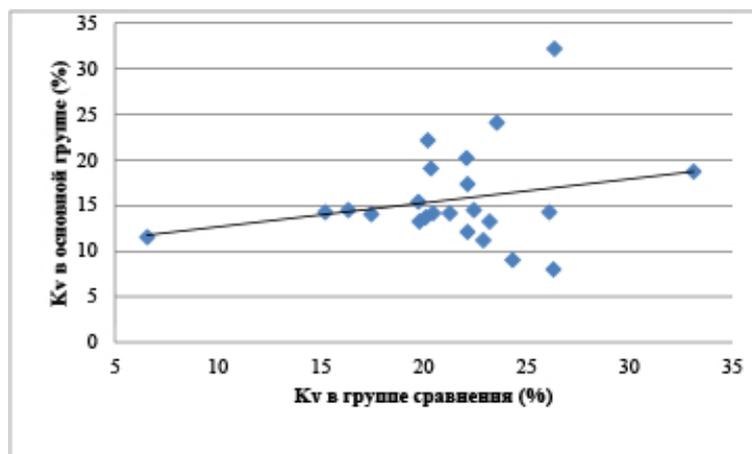


Рис. 2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру Kv в группах исследования ( $r=0,65$  при  $p < 0,05$ )

Исследование корреляционной связи по показателю СКО в группах исследования выявило

прямую зависимость с умеренной силой связи ( $r=0,57$  при  $p<0,05$ ). (Рис. 3).

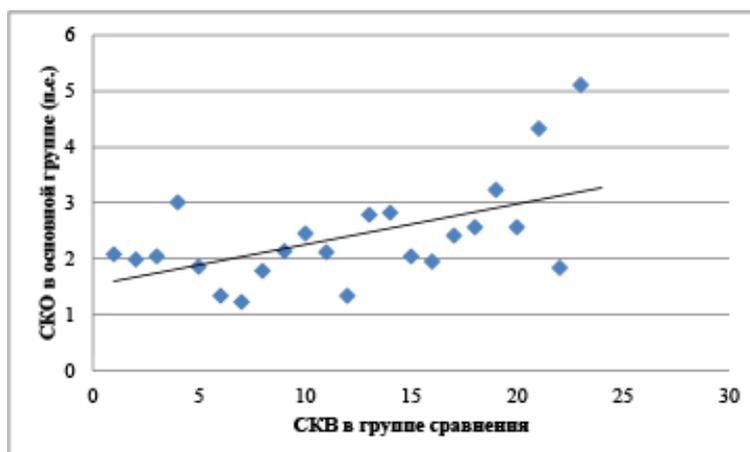


Рис. 3. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру СКО в группах исследования ( $r=0,57$  при  $p<0,05$ )

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время объективных методов, которые бы позволяли достоверно прогнозировать послеоперационные осложнения у больных диабетом, не существует. Разработанные на основе метаанализов прогностические шкалы риска инфекций области хирургического вмешательства (ASA, CDS, SSIRS и др.) зачастую довольно массивны и малоприменимы в ургентной хирургии. Это, несомненно, требует поиска альтернативных методов прогноза послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом [16; 17].

Проведенное клиническое исследование по изучению абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните на фоне сахарного диабета показали значительные расстройства, которые выражались в изменениях пре- и посткапиллярного сопротивления, приводящие в конечном итоге к расстройствам перфузии стенки кишечника, брюшины и лапаротомной раны. Статистически значимое снижение показателей ПМ и СКО свидетельствовало об уменьшении концентрации эритроцитов, угнетению колебаний перфузии, а показатель  $K_v$  показывал понижение вазомоторной активности сосудов. Прогрессирующее артериоло-венулярное шунтирование еще более усугубляло клеточную гипоксию, что подтверждалось изменениями показателя ПШ. Как показало исследование, АЛДФ может являться прогностическим методом, который позволяет после первичной операции прогнозировать развитие послеоперационных осложнений и внести коррекцию в лечение.

Следует отметить, что в настоящее время у хирургов имеется потребность в более портативных, точных приборах, позволяющих быстро и

не инвазивно определить степень нарушения микроциркуляции в брюшной полости. Проведение многоцентровых исследований по АЛДФ позволит ещё более глубоко оценить прогностическое значение метода в хирургии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное рандомизированное контролируемое исследование доказало, что методика АЛДФ позволяет прогнозировать ранние послеоперационные осложнения у больных с распространенным перитонитом, страдающих сахарным диабетом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Tan D. J. H., Yaow C. Y. L., Mok H. T., Ng C. H., Tai C. H., Tham H. Y., Foo F. J., Chong C. S. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2021;25:267–278. doi:10.1007/s10151-020-02373-9.
2. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K. B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275.
3. Casqueiro J., Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:27-36. doi:10.4103/2230-8210.94253.
4. Daryabor G., Atashzar M. R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune

System. *Front Immunol.* 2020;11:1582. doi:10.3389/fimmu.2020.01582.

5. Popejoy M. W., Long J., Huntington J. A. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):316. doi:10.1186/s12879-017-2414-9.

6. Anaya D. A., Nathens A. B. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(4):355-62. doi:10.1089/109629603322761418.

7. Михайличенко В. Ю., Маслов Я. Я., Самарин С. А., Пritуло Л. Ф., Древетняк А. А. Электрофизиологические показатели стенки тонкой кишки при формировании энтероэнтероанастомозов и различном клиническом исходе. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;1. Доступно по ссылке <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28536>. Ссылка активна на 02.07.2021.

8. Aw A. E. Y., Lee, J. W. K., Tay K. V. Primary Peritonitis Secondary to *Streptococcus pyogenes* in a Young Female Adult—A Case Report and Literature Review. *Infect. Dis. Rep.* 2021;13:26–32. doi:10.3390/idr13010005.

9. Ross J. T., Matthay M. A., Harris H. W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018;361:k1407. doi:10.1136/bmj.k1407.

10. Pérez-Guerra J. A., Vázquez-Hernández M., Ramírez-Moreno R., López-García F. R. Abdominal re-operations: Prevalence in elective and emergency surgery. *Cirugía y Cirujanos (English Edition).* 2017;85:109-113. doi:10.1016/j.circen.2016.05.004.

11. Droniak M. M. Prevention of postoperative peritonitis and its complications. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(2):192-199. doi: 0.12775/JEHS.2021.11.02.019.

12. Filho R. R., de Freitas Chaves R. C., Assunção M. S. C., Neto A. S., De Freitas F. M., Romagnoli M. L., Silva E., Lattanzio B., Dubin A., Corrêa T. D. Assessment of the peripheral microcirculation in patients with and without shock: a pilot study on different methods. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(6):1167-1176. doi:10.1007/s10877-019-00423-8.

13. Паршин Д. С., Топчиев М. А. Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020;9(3):410–416. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416.

14. Тимербулатов В. М., Тимербулатов Ш. В., Асманов Д. И., Асманов Д. И., Султанабаев А. У. Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургиче-

ских заболеваниях органов брюшной полости. *Креативная хирургия и онкология.* 2017;7(3):12-19. doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19.

15. Лукоянычев Е. Е., Рябков М. Г., Мионов А. А., Ротков А. И. Спланхническое гемомикроциркуляторное русло в условиях операций на брюшной полости. *Вестник РУДН, серия Медицина.* 2016;1:88-94. Доступно по ссылке <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3743/3197>. Ссылка активна на 01.07.2021.

16. Tochie J. N., Agbor N. V., Frank Leonel T. T., Mbonda A., Abang D. A., Danwang C. Global epidemiology of acute generalised peritonitis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e034326. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034326.

17. Cho J., Park I., Lee D., Sung K., Baek J., Lee J. Risk Factors for Postoperative Intra-Abdominal Abscess after Laparoscopic Appendectomy: Analysis for Consecutive 1,817 Experiences. *Dig Surg.* 2015;32(5):375-81. doi: 10.1159/000438707.

## REFERENCES

1. Tan D. J. H., Yaow C. Y. L., Mok H. T., Ng C. H., Tai C. H., Tham H. Y., Foo F. J., Chong C. S. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2021;25:267–278. doi:10.1007/s10151-020-02373-9.

2. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K. B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275.

3. Casqueiro J., Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:27-36. doi:10.4103/2230-8210.94253.

4. Daryabor G, Atashzar M. R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:1582. doi:10.3389/fimmu.2020.01582.

5. Popejoy M. W., Long J., Huntington J. A. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):316. doi:10.1186/s12879-017-2414-9.

6. Anaya D. A., Nathens A. B. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(4):355-62. doi:10.1089/109629603322761418.

7. Mikhailichenko V. Yu., Maslov Ya. Ya., Samarina S. A., Pritulo L. F., Drevetnyak A. A. Electrophysiological parameters of the wall of the small intestine in the application of enteroenteroanastomoses and various clinical

outcomes. Modern problems of science and education. 2019;1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28536> active on 02.07.2021. (In Russ.).

8. Aw A. E. Y., Lee, J. W. K., Tay K. V. Primary Peritonitis Secondary to *Streptococcus pyogenes* in a Young Female Adult—A Case Report and Literature Review. *Infect. Dis. Rep.* 2021;13:26–32. doi:10.3390/idr13010005.

9. Ross J. T., Matthay M. A., Harris H. W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018;361:k1407. doi:10.1136/bmj.k1407.

10. Pérez-Guerra J. A., Vázquez-Hernández M., Ramírez-Moreno R., López-García F. R. Abdominal re-operations: Prevalence in elective and emergency surgery. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2017;85:109-113. doi:10.1016/j.circen.2016.05.004.

11. Droniak M. M. Prevention of postoperative peritonitis and its complications. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(2):192-199. doi: 0.12775/JEHS.2021.11.02.019.

12. Filho R. R., de Freitas Chaves R. C., Assunção M. S. C., Neto A. S., De Freitas F. M., Romagnoli M. L., Silva E., Lattanzio B., Dubin A., Corrêa T. D. Assessment of the peripheral microcirculation in patients with and without shock: a pilot study on different methods. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(6):1167-1176. doi:10.1007/s10877-019-00423-8.

13. Parshin D. S, Topchiyev M. A. Peritoneal Laser Doppler Flowmetry in Predicting and Diagnosing Tertiary Peritonitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2020;9(3):410–416. (in Russ.) doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-000-000

14. Timerbulatov V. M., Timerbulatov S. V., Sagitov R. B., Sultanabaev A. U., Asmanov D.I. Diagnostics of the intestine ischemic damages in some acute surgical diseases of abdominal cavity. *Creative surgery and oncology.* 2017;7(3):12-19. (In Russ.) doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19

15. Lukoyanichev E. E., Ryabkov M. G., Mironov A. A. Rotkov A. I. Splanchnic hemomicrocirculatory bed in conditions of abdominal surgery. *RUDN Bulletin, Medicine series.* 2016;1:88-94. Available at: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3743/3197> active on 01.07.2021. (In Russ.).

16. Tochie J. N., Agbor N. V., Frank Leonel T. T., Mbonda A., Abang D. A., Danwang C. Global epidemiology of acute generalised peritonitis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e034326. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034326.

17. Cho J., Park I., Lee D., Sung K., Baek J., Lee J. Risk Factors for Postoperative Intra-Abdominal Abscess after Laparoscopic Appendectomy: Analysis for Consecutive 1,817 Experiences. *Dig Surg.* 2015;32(5):375-81. doi: 10.1159/000438707.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пилипчук А. А., Михайличенко В. Ю., Самарин С. А., Трофимов П. С., Каракурсаков Н. Э., Кисляков В. В.

*Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, 295006, бул. Ленина, 5/7, г. Симферополь, РФ*

**Для корреспонденции:** Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

**For correspondence:** Vyacheslav Yu. Mikhaylichenko, MD, Head of the department of General Surgery, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

### Information about authors:

**Pilipchuk A. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-6788-4363>

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

**Samarin S. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

**Trofimov P. S.**, <http://orcid.org/0000-0101-9674-9865>

**Karakursakov N. E.**, <https://orcid.org/0000-0002-6691-9349>

**Kislyakov V. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-6604-5549>

### РЕЗЮМЕ

Значительный успех фармакологических и интервенционных методов лечения инфаркта миокарда (ИМ), сопоставляется неутешительными отдаленными результатами лечения на фоне сахарного диабета (СД). Цель: изучить эффективность применения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при инфаркте миокарда на фоне сахарного диабета 1 типа. Материал и методы исследования. В качестве экспериментального животного нами были избраны крысы инбредной линии Вистар-Кайото. Было сформировано 5 групп по 20 животных в каждой: 1 группа – контрольная (норма); 2 группа – ИМ + СД без лечения; 3 группа – ИМ + СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация культуры клеток поджелудочной железы; 4 группа – ИМ + СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация мезенхимальных стволовых клеток; 5 группа – ИМ + СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация мезенхимальных стволовых клеток с культурой клеток поджелудочной железы. Результаты и их обсуждения. После моделирования ИМ на фоне СД происходит значительно расширение полости левого желудочка, что соответствует увеличению LVIDd (end-diastolic left ventricular internal dimensions) с  $6,16 \pm 0,12$  до  $7,19 \pm 0,16$  мм, а также LVIDs (end-systolic left ventricular internal dimensions) с  $2,82 \pm 0,18$  до  $3,82 \pm 0,11$  мм. В 5 группе получены наиболее перспективные результаты, так конечный диастолический и систолический внутренний диаметр левого желудочка, фракция выброса и ударный объем остались не измененными по сравнению с нормой, несколько снизилась фракция укорочения левого желудочка с  $45,3 \pm 1,7$  до  $44,2 \pm 0,8\%$ . В группе 5 группе, отмечалось восстановление концентрации инсулина до  $3,52 \pm 0,11$  мкМЕ/л, С-пептида до  $0,89 \pm 0,05$  нг/мл, что так же было выше нормы, мы это связываем с повышенной регенерацией ткани поджелудочной железы. При этом кортикостерон, тироксин и трийодтиронин полностью нормализовались. Выводы. Трансплантация микс-культуры позволяет достичь двойного эффекта, заключающегося в нормализации показателей инсулярных и контринсулярных гормонов, а также восстановление функции левого желудочка, что является перспективным направлением в клеточной трансплантации.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сахарный диабет, клеточная трансплантация.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF TRANSPLANTATION OF DIFFERENT CELL CULTURES IN MYOCARDIAL INFARCTION IN DIABETES MELLITUS IN THE EXPERIMENT

Pilipchuk A. A., Mykhaylichenko V. Yu., Samarin S. A., Trofimov P. S., Karakursakov N. E., Kislyakov V. V.

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky Crimean Federal University, 295006, Simferopol, Russia.*

### ABSTRACT

The significant success of pharmacological and interventional methods of treating myocardial infarction (MI) is compared with the disappointing long-term results of treatment against the background of diabetes mellitus (DM). The aim. To study the effectiveness of mesenchymal stem cell transplantation in myocardial infarction against the background of type 1 diabetes mellitus. Methods. As an experimental animal, we selected rats of the Wistar-Kayoto inbred line. 5 groups of 20 animals each were formed: group 1 - control (norm); group 2 - MI + DM without treatment; Group 3 - MI + DM, who underwent pancreatic cell culture transplantation on day 1 after modeling; Group 4 - MI + DM, who underwent mesenchymal stem cell transplantation on day 1 after modeling; Group 5 - MI + DM, who underwent transplantation of mesenchymal stem cells with pancreatic cell

culture on day 1 after modeling. Results. Based on Table 1, we see that after modeling myocardial infarction against the background of diabetes mellitus there is a significant expansion of the left ventricular cavity, which corresponds to an increase in LVIDd (end-diastolic left ventricular internal dimensions) from  $6.16 \pm 0.12$  to  $7.19 \pm 0.16$  mm, as well as LVIDs (end-systolic left ventricular internal dimensions) with  $2.82 \pm 0.18$  to  $3.82 \pm 0.11$  mm. In group 5, the most promising results were obtained, as the end diastolic and systolic inner diameter of the left ventricle, ejection fraction and stroke volume remained unchanged compared with the norm, the fraction of the shortening of the left ventricle slightly decreased from  $45.3 \pm 1.7$  to  $44.2 \pm 0.8\%$ . In group 5, there was a recovery in the concentration of insulin to  $3.52 \pm 0.11$   $\mu\text{U} / \text{L}$ , C-peptide to  $0.89 \pm 0.05$  ng / ml, which was also higher than normal, we associate this with increased tissue regeneration pancreas. At the same time, corticosterone, thyroxine and triiodothyronine were completely normalized. Conclusions. Mix culture transplantation allows to achieve a double effect, which consists in normalizing the indices of insular and contrainsular hormones, as well as restoring the function of the left ventricle, which is a promising direction in cell transplantation.

**Keywords:** myocardial infarction, diabetes mellitus, cell transplantation.

С каждым годом, количество больных страдающих коморбидной патологией значительно увеличивается, так довольно часто встречается инфаркт миокарда (ИМ) на фоне сахарного диабета (СД). Известно, что частота встречаемости ИМ на фоне СД у женщин выше в 8 раз, а у мужчин – в 1,6 раз по сравнению с среднестатистическими показателями [1]. Установлено, что чем длительней анамнез СД у пациента, тем больше вероятность возникновения ИМ и обширней поражение сердца [2; 3]. Нами в ряде работ в эксперименте, было продемонстрировано важность участия в патогенезе СД и ИМ не только инсулярных и в особенности контринсулярных гормонов, которые усугубляют ишемию тканей и уменьшают возможные адаптационные резервы миокарда [4; 5]. Известный факт, что у пациентов с СД высокий риск кардиоваскулярного риска развития сердечно-сосудистых осложнений связан прежде всего с гиперкоагуляцией и дисфункцией эндотелия, что приводит к вазоконстрикции, воспалительным реакциям и нарушению гемостаза [6]. Вышеописанные факторы приводят к генерализованному поражению сосудов атеросклерозом со значимо большей степенью стеноза коронарных артерий [7; 8]. В связи с чем, применение чрескожных рентгенэндоваскулярных вмешательств при ИМ на фоне СД малоэффективна, в связи с тем, что адекватный магистральный кровоток не может компенсировать нормальное кровоснабжение миокарда из-за микроваскулярной обструкции [9; 10].

Цель работы: изучить эффективность применения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при инфаркте миокарда на фоне сахарного диабета 1 типа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментального животного нами были избраны крысы инбредной линии Вистар-Кайото. Моделирование ИМ выполняли на самках, используя культуру клеток, полученных из костного мозга самцов, чтобы в дальнейшем по Y-хромосоме верифицировать транспланти-

руемые клетки в организме реципиента. После моделирования ИМ на 5 сутки крысам подкожно вводили аллоксан тетрагидрат из расчета 200 мг/кг. Через 3 суток после моделирования ИМ и СД крысам внутривенно вводили мезенхимальные стволовые клетки. Нами было сформировано 5 групп по 20 животных в каждой: 1 группа – контрольная (норма); 2 группа – ИМ+СД без лечения; 3 группа – ИМ+СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация культуры клеток поджелудочной железы (ПЖ); 4 группа – ИМ+СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК); 5 группа – ИМ+СД, которым на 1 сутки после моделирования выполнена трансплантация МСК с культурой клеток ПЖ.

Эксплантацию костного мозга проводили в асептических условиях из бедренной кости в количестве 20–40 мл с добавлением 625 ед/мл гепарина (Дарница, Украина). Аспират костного мозга наслаивали на градиент Histopaque-1077 плотностью 1,077 г/мл (Sigma, США) и центрифугировали в течение 30 мин при 1500 об/мин. Полученные мононуклеары собирали и последовательно отмывали 3–4 раза в растворе Хенкса (Биолот, Россия) путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 14 мин. Полученную таким образом суспензию МСК костного мозга засеивали на покрытые коллагеном культуральные флаконы площадью 75 см<sup>2</sup> (Corning-Costar, США) в концентрации  $2-5 \times 10^6$  клеток на флакон. Культивирование МСК проводили в смеси питательной среды DMEM/F12 (Sigma, США) 1:1 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Биолот, Россия), 0,75 мг/мл глутамина (Институт полиомиелитов и вирусных энцефалитов, Россия), 2 нг/мл основного фактора роста фибробластов (Sigma, США) и по 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина (Дарница, Украина) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Jouan, Франция) при 37°C и 5% атмосфере CO<sub>2</sub>. Смену среды проводили каждые 3–4 суток культивирования. Культуры достигали первичного монослоя на 8–11-е сутки

культивирования в зависимости от плотности засева первично выделенной клеточной суспензии, индивидуальных особенностей доноров и уровня пролиферативной активности клеток. При пассировании клетки суспендировали с помощью смеси растворов трипсин/ЕДТА (Биолот, Россия) в соотношении 0,05:0,02% в фосфатно-солевом буфере pH 7,4 (Sigma, США). Коэффициент пассирования составлял 1:2 или 1:3.

В опыте использовали клеточный трансплантат ПЖ новорожденного кролика, содержащегося в обычных условиях вивария Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк, ДНР). В стерильных условиях экспериментального операционного блока под внутримышечным наркозом Ketamine+Xylazine в дозе 40+7,5 мг/кг, выполняли верхнесрединную лапаротомию, мобилизовали ПЖ, пунктировали главный проток ПЖ кролика и вводили 0,25% раствор трипсина. После чего железу немедленно вынимали из организма животного и помещали в стерильный раствор среды S 199 с антибиотиком и передавали для дальнейшей обработки в Лабо-

раторию клеточного и тканевого культивирования. Всем животным на 7 сутки после трансплантации и моделирования ИМ+СД, выполняли ультразвуковое исследование сердца на УЗИ аппарате GE Vivid, с датчиком 12 Гц. В плазме крови крыс определяли концентрацию инсулина, С-пептида, кортикостерона, тироксина и трийодтиронина с помощью ИФА и наборов Immunothec, согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка материала выполнялась с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин – М и оценкой вероятности расхождения (m) и использованием критерия Манни-Уитни для малых выборок.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Исходя из таблицы №1, мы видим, что после моделирования ИМ на фоне СД происходит значительно расширение полости левого желудочка, что соответствует увеличению LVIDd с  $6,16 \pm 0,12$  до  $7,19 \pm 0,16$  мм, а также LVIDs с  $2,82 \pm 0,18$  до  $3,82 \pm 0,11$  мм.

Таблица 1

#### Ультразвуковые показатели сердца у крыс

Показатель	Группа				
	1	2	3	4	5
LVIDd, мм	$6,16 \pm 0,12$	$7,19 \pm 0,16^*$	$6,82 \pm 0,19^*$	$6,55 \pm 0,12^*$	$6,34 \pm 0,11$
LVIDs, мм	$2,82 \pm 0,18$	$3,82 \pm 0,11^*$	$3,74 \pm 0,16^*$	$2,73 \pm 0,16^*$	$2,91 \pm 0,12$
FS, %	$45,3 \pm 1,7$	$26,8 \pm 0,8^*$	$27,8 \pm 0,9^*$	$43,1 \pm 0,7^*$	$44,2 \pm 0,8$
EF, %	$76,9 \pm 2,5$	$55,3 \pm 3,4^*$	$57,2 \pm 3,8^*$	$76,1 \pm 2,6$	$76,2 \pm 1,9$
SV, ml	$0,25 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,03^*$	$0,15 \pm 0,05^*$	$0,18 \pm 0,06^*$	$0,25 \pm 0,04$

**Примечание:** статистическая достоверность показателей представлена в тексте. LVIDd – end-diastolic left ventricular internal dimensions (конечный диастолический внутренний диаметр левого желудочка); LVIDs – end-systolic left ventricular internal dimensions (конечный систолический внутренний диаметр левого желудочка); FS – fractional shortening (ФУ, фракция укорочения); EF – ejection fraction (ФВ, фракция выброса); SV – stroke volume (УО, ударный объем). \*-различие между предстоящим и сравниваемым показателем достоверно ( $p < 0,05$ )

При этом фракция укорочения левого желудочка уменьшилась с  $45,3 \pm 1,7$  до  $26,8 \pm 0,8\%$ , фракция выброса с  $76,9 \pm 2,5$  до  $55,3 \pm 3,4\%$ , а УО с  $0,25 \pm 0,08$  до  $0,13 \pm 0,03$  мл. В 3 группе, мы видим такую же динамику исследуемых параметров, причем LVIDd на 0,37мм выше, чем во 2 группе и ФВ в 3 группе больше на 1,9% по сравнению со 2 группой, в остальных параметрах разницы не было. В 4 группе отмечается незначительное расширение полости левого желудочка и уменьшения сократительной функции миокарда, так LVIDd увеличился с  $6,16 \pm 0,12$  до  $6,55 \pm 0,12$  мм, а LVIDs уменьшился

с  $2,82 \pm 0,18$  до  $2,73 \pm 0,16$  мм, что свидетельствует об усилении сократительной функции сердца. При этом фракция укорочения левого желудочка уменьшилась с  $45,3 \pm 1,7$  до  $43,1 \pm 0,7\%$ , а УО с  $0,25 \pm 0,08$  до  $0,18 \pm 0,06$  мл, при этом фракция выброса осталась неизменной. В 5 группе получены наиболее перспективные результаты, так конечный диастолический и систолический внутренний диаметр левого желудочка, фракция выброса и ударный объем остались не измененными по сравнению с нормой, несколько снизилась фракция укорочения левого желудочка с  $45,3 \pm 1,7$  до  $44,2 \pm 0,8\%$ .

Таблица 2

## Уровни инсулярных и контринсулярных гормонов у крыс в срок 1 месяц (M±m)

Показатель	1	2	3	4	5
Инсулин, мкМЕ/л	3,53±0,21	1,94±0,12*	3,51±0,08	2,68±0,07*	3,52±0,11
С-пептид, нг/мл	0,733±0,02	0,152±0,01*	0,84±0,07*	0,43±0,05*	0,89±0,05*
Кортикостерон, нмоль/л	355,2±25,2	457,2±21,1*	331,02±7,3	395,4±31,2*	362,2±13,2
Тироксин, нмоль/л	39,54±1,93	20,12±0,82*	37,12±0,68*	29,14±0,12*	38,7±0,83
Трийодтиронин, нмоль/л	2,42±0,15	1,08±0,09*	2,13±0,05*	1,84±0,04*	2,31±0,07

**Примечание.** \* - различие между предстоящим и сравниваемым показателем достоверно ( $p < 0,05$ )

При изучении концентрации инсулярных и контринсулярных гормонов в плазме крови у крыс (табл. 1), мы получили следующие результаты. В группе без лечения, отмечалось значительное снижение концентрации инсулина с  $3,53 \pm 0,21$  до  $1,94 \pm 0,12$  мкМЕ/л, С-пептида с  $0,733 \pm 0,02$  до  $0,152 \pm 0,01$  нг/мл, при этом кортикостерон вырос с  $355,2 \pm 25,2$  до  $457,2 \pm 21,1$  нмоль/л, тироксин снизился с  $39,54 \pm 1,93$  до  $20,12 \pm 0,82$  нмоль/л, а трийодтиронин с  $2,42 \pm 0,15$  до  $1,08 \pm 0,09$  нмоль/л. В группе 3 группы, отмечалось восстановление концентрации инсулина до  $3,51 \pm 0,08$  мкМЕ/л, С-пептида до  $0,84 \pm 0,07$  нг/мл, что было выше нормы, мы это связываем с повышенной регенерацией ткани поджелудочной железы. При этом кортикостерон полностью нормализовался, тироксин снизился с  $39,54 \pm 1,93$  до  $37,12 \pm 0,68$  нмоль/л, а трийодтиронин с  $2,42 \pm 0,15$  до  $2,13 \pm 0,05$  нмоль/л. В группе 4 группы, отмечалось незначительное снижение концентрации инсулина с  $3,53 \pm 0,21$  до  $2,68 \pm 0,07$  мкМЕ/л, С-пептида с  $0,733 \pm 0,02$  до  $0,43 \pm 0,05$  нг/мл, при этом кортикостерон вырос с  $355,2 \pm 25,2$  до  $395,4 \pm 31,2$  нмоль/л, тироксин снизился с  $39,54 \pm 1,93$  до  $29,14 \pm 0,12$  нмоль/л, а трийодтиронин с  $2,42 \pm 0,15$  до  $1,84 \pm 0,04$  нмоль/л. В группе 5 группы, отмечалось восстановление концентрации инсулина до  $3,52 \pm 0,11$  мкМЕ/л, С-пептида до  $0,89 \pm 0,05$  нг/мл, что так же было выше нормы, мы это связываем с повышенной регенерацией ткани поджелудочной железы. При этом кортикостерон, тироксин и трийодтиронин полностью нормализовались.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, мы видим, что при ИМ на фоне СД происходит значительное ухудшение показателей функционирования левого желудочка. Трансплантация культуры клеток ПЖ приводит к нормализации показателей инсулярных и контринсулярных гормонов, трансплантация МСК нормализует в основном функциональные пока-

затели левого желудочка сердца и незначительно показатели изучаемых гормонов. Трансплантация микс-культуры позволяет достичь двойного эффекта, заключающегося в нормализации показателей инсулярных и контринсулярных гормонов, а также восстановление функции левого желудочка, что является перспективным направлением в клеточной трансплантации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов В. А., Керимова Э. З., Садыгова Т. А. Сравнительный анализ факторов высокого риска инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом типа 2 различного пола. Кардиология в Беларуси. 2011;5(18):127.
2. Дадабаева Н. А., Рамазанова Н. А., Мирахмедова Х. Т. Влияние сахарного диабета на тяжесть течения инфаркта миокарда. Евразийский кардиологический журнал. 2017;3:109.
3. Биккужин К. Р., Ахметов Р. М., Колосова Е. Г. Риск возникновения инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом. Молодой ученый. 2019;45(283):247-250.
4. Михайличенко В. Ю., Пилипчук А. А. Патологические особенности сердца у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, осложненным инфарктом миокарда. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017;7(1):27-37.
5. Михайличенко В. Ю. Ангиогенез при инфаркте миокарда и его коррекция трансплантацией мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. 2015;151(2):98-105.
6. Кияк Ю. Г., Лабинская О. Е., Галькевич М. П., Барнетт О. Ю., Кияк Г. Ю., Ковалишин В. И. Острый тромбоз стента при инфаркте миокарда,

осложненном кардиогенным шоком, при наличии сахарного диабета 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(8):776-782.

7. Непомнящих М. Н. Влияние сахарного диабета на возникновение инфаркта миокарда. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2018;37(1):80-82.

8. Азизов В. А., Керимова Э. З., Мирзазаде В. А. Риск инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом типа 2. I Евразийский конгресс кардиологов. I Национальный конгресс кардиологов Казахстана (сборник тезисов). 2009:36.

9. Kornienko E. A. Prophylaxis of reperfusion complications in treatment of acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus patients. *General Reanimatology*. 2019;15(3):4-18.

10. Михайличенко В. Ю., Пилипчук А. А., Самарин С. А., Татарчук П. А. Патологические аспекты моделирования инфаркта миокарда у крыс в эксперименте (данные ангиогенеза и ультразвукового исследования сердца). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;11-2:260-263

## REFERENCES

1. Azizov V. A., Kerimova E. Z., Sadigova T. A. Comparative analysis of high risk factors for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus of different sex. *Kardiologija v Belarusi*. 2011;5(18):127. (In Russ.)

2. Dadabaeva N. A., Ramazanova N. A., Mirakhmedova Kh. T. Influence of diabetes mellitus on the severity of myocardial infarction. *Evrzjiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;3:109. (In Russ.)

3. Bikkuzhin K. R., Akhmetov R. M., Kolosova E. G. The risk of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Molodoj uchenyj*. 2019;45(283):247-250. (In Russ.)

4. Mykhaylichenko V. Yu., Pilipchuk A. A. Pathophysiological features of the heart in rats with experimental diabetes mellitus complicated by myocardial infarction. *Crimean Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;7(1):27-37. (In Russ.)

5. Mykhaylichenko V. Yu. Angiogenesis in myocardial infarction and its correction by transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in experiment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015;151(2):98-105. (In Russ.)

6. Kiyak Yu. G., Labinskaya O. E., Galkevich M. P., Barnett O. Yu., Kiyak G. Yu., Kovalishin V. I. Acute stent thrombosis in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, in the presence of type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2018;14(8):776-782. (In Russ.)

7. Nepomnyashchikh M.N. Influence of diabetes mellitus on the occurrence of myocardial infarction. *Izvestija Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii*. 2018; 37 (1): 80-82. (In Russ.)

8. Azizov V. A., Kerimova E. Z., Mirzazade V. A. The risk of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. I Eurasian Congress of Cardiology. I National Congress of Cardiology of Kazakhstan (abstracts). 2009:36. (In Russ.)

9. Kornienko E. A. Prophylaxis of reperfusion complications in treatment of acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus patients. *General Reanimatology*. 2019;15(3):4-18. (In Russ.)

10. Mykhaylichenko V. Yu., Pilipchuk A. A., Samarina S. A., Tatarchuk P. A. Pathophysiological aspects of experimental modeling of myocardial infarction in rats (data of angiogenesis and ultrasound examination of the heart). *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2016;11-2:260-263. (In Russ.)

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Прокофьева Н. А., Макаров И. В., Галкин Р. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

**Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия, E-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

**For correspondence:** Igor V. Makarov, MD, Head of the department of Surgical Diseases №1, Samara State Medical University, E-mail: makarov-samgmu@yandex.ru.

### Information about authors:

Макаров И. В., <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>.

Прокофьева Н. А., <http://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

Галкин Р. А., <http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

### РЕЗЮМЕ

Нами проведен проспективный и ретроспективный анализ результатов диагностики и хирургического лечения 70 пациентов с диагнозом первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), которые были оперированы за период с 2012 по 2021 годы, средний возраст составил  $59 \pm 12$  лет. Количество женщин превышало количество мужчин и составило 84% (59 человека). Бессимптомный ПГПТ был выявлен у 7 пациентов, что составило 10% от общего числа наблюдений, преобладающий симптомный ПГПТ диагностирован у 63 пациентов, что составило 90% случаев.

Цель исследования: улучшение диагностики первичного гиперпаратиреоза.

Предложены интегральные показатели, отражающие изменения фосфорно-кальциевого обмена и позволяющие оценить функцию околощитовидных желез (ОЩЖ), наличие или отсутствие ПГПТ, а также эффективность проведенного лечения. Интегральный показатель ИПГПТ, определяющий соотношение произведения значений общего кальция и фосфора к паратгормону, и Кпгпт, определяющий соотношение произведения значений ионизированного кальция и фосфора к паратгормону. Выявили, что значения  $\text{ИПГПТ} \geq 2,46$  и  $\text{Кпгпт} > 1,95$  свидетельствуют об отсутствии нарушений фосфорно-кальциевого обмена и патологии ОЩЖ. Значения  $\text{ИПГПТ} \leq 2,46$  и  $\text{Кпгпт} \leq 1,95$  достоверно свидетельствовали о наличии первичного гиперпаратиреоза (патенты на изобретения №2730997 и №2730999 от 26.08.2020).

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз; лабораторная диагностика, хирургическое лечение; 3D-моделирование.

### IMPROVING THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Prokofieva N. A., Makarov I. V., Galkin R. A.

Samara State Medical University, 443099, 89, Samara, Russia

### SUMMARY

There were conducted a prospective and retrospective study of surgery and methods of diagnostic of primary hyperparathyroidism of patients who had been operating during 2012–2021. The number of women exceeded a number of men and was 84% (58 people). Patients' mean age was  $59 \pm 12$  years old.

Asymptomatic primary hyperparathyroidism was detected in 7 patients, which accounted for 10% of the total number of observations, the predominant symptomatic primary hyperparathyroidism diagnosed in 63 patients, which accounted for 90% of cases.

Goal of the study: an improvement in diagnostics of primary hyperparathyroidism.

New methods of monitoring the laboratory parameters reflecting changes in phosphorus-calcium metabolism have been proposed, allowing the evaluating the function of the parathyroid glands, the presence or absence of primary hyperparathyroidism, and the effectiveness of the treatment. As markers of biochemical assessment, integral indicators were proposed that determine the ratio of the product of the values of total calcium and phosphorus to parathyroid hormone - IPHPT and the ratio of the product of the values of ionized calcium and phosphorus to parathyroid hormone - KPHPT.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, laboratory diagnostics, surgical treatment, 3D modeling.

Введение. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ), сопровождаемое избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция

крови и характеризующееся выраженным нарушением кальций-фосфорного гомеостаза [1; 2].

ПГПТ требует особого подхода в диагностике и лечении, так как является одной из наиболее сложных нозологий в хирургической эндокринологии. Клинически проявляется многосимптомной картиной, вовлекающей в патологический

процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов [3; 4].

Заболеваемость может достигать 18,8 случаев на 10000 человек. Распространенность в популяции составляет около 0,86-1%. Данную патологию можно выявить у лиц любой возрастной категории, но наиболее часто возникают у лиц старше 55 лет. Соотношение женщин и мужчин – 3:1 [5; 6].

Лабораторная диагностика лежит в основе своевременной диагностики ПГПТ и максимально широкого выявления заболевания в популяции. Наиболее типичными биохимическими критериями данного диагноза являются два показателя: повышенный уровень ПТГ и повышенный уровень общего/ионизированного кальция в плазме крови. Также важным лабораторным маркером в диагностике ПГПТ является низкий уровень фосфора крови, у 1/3 пациентов выявляется гипофосфатемия.

С улучшением лабораторной диагностики возросла выявляемость данной патологии. Однако ни один из существующих ныне методов инструментальной диагностики не позволяет в 100% случаях указать место топического расположения аденом, а в случае множественного поражения диагностика местоположения увеличенных ОЩЖ и аденом становится еще более проблематичной [7-9].

В настоящее время основным радикальным способом лечения больных с диагнозом ПГПТ является хирургический. С точки зрения хирургической тактики важное место в диагностическом алгоритме ПГПТ принадлежит топической диагностике с первичной визуализацией измененных ОЩЖ [10].

Цель работы: валидизация предложенных интегральных показателей для диагностики ПГПТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретро- и проспективное исследование 70 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, оперированных в хирургическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД» – Медицина» города Самара и хирургическом отделении №2 КФХ Клиник Самарского государственного университета с 2012 по 2021 годы и 19 здоровых добровольцев, не страдающих эндокринной патологией. В группе пациентов с ПГПТ количество женщин составило 84% (59 человек), количество мужчин – 16% (11 пациентов). Возраст больных варьировался от 23 до 85 лет.

На этапе предоперационной диагностики и в послеоперационном периоде пациентам выполнялось исследование уровня ПТГ иммунохемилюминисцентным методом, общего и/или альбу-

мин-скорректированного кальция, ионизированного кальция, уровня фосфора крови с помощью ионоселективной электродной потенциометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Также для комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена и биохимической диагностики ПГПТ рассчитывали 2 интегральных показателя всем пациентам и здоровым добровольцам – индекс первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) и коэффициент первичного гиперпаратиреоза (КПГПТ).

ПГПТ и КПГПТ рассчитывали по формулам:

$$I_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{общ}} \times P}{\text{ПТГ}} \times 100$$

$$K_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{ион}} \times P}{\text{ПТГ}} \times 100$$

где  $Ca_{\text{общ}}$  – уровень общего кальция в плазме крови, ммоль/л;  $Ca_{\text{ион}}$  – уровень ионизированного кальция в плазме крови, ммоль/л; P – уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л; ПТГ – уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл. При значении  $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$  и  $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$  можно достоверно судить о наличии ПГПТ; при значении  $I_{\text{ПГПТ}} > 2,46$  и  $K_{\text{ПГПТ}} > 1,95$  – об отсутствии патологии ОЩЖ (патенты на изобретения №2730997 и №2730999 от 26.08.2020).

В группе 19 здоровых добровольцев проведены аналогичные лабораторные исследования и УЗИ щитовидной и околощитовидных желез.

Для статистической оценки полученных данных использовали метод вариационной статистики. Данные представляли в виде средних величин с расчетом доверительного интервала и медианы. Для сравнения двух групп рассчитывали  $\chi^2$  (критерий Пирсона). 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

Данные лабораторных показателей у пациентов с ПГПТ до и после лечения имели следующую тенденцию. Уровень ПТГ до операции составил в среднем  $304,46 \pm 260,06$  пг/мл (диапазон значений от 78,45 до 1169 пг/мл), медиана составила 220,35 пг/мл. На 1 сутки после операции этот показатель снизился в среднем до  $39,11 \pm 41,67$  пг/мл (значения ПТГ от 0,80 до 226,1 пг/мл), медиана 27,98 пг/мл. Уровень общего кальция до операции составил  $2,76 \pm 0,24$  ммоль/л (медиана 2,74

ммоль/л), уровень альбумин скорректированного кальция составил  $2,69 \pm 0,36$  ммоль/л (медиана 2,71 ммоль/л). На 1 сутки после проведенного хирургического лечения показатель общего кальция в среднем определялся на уровне  $2,23 \pm 0,22$  ммоль/л (медиана 2,27 ммоль/л). Уровень ионизированного кальция до операции в среднем составил  $1,34 \pm 0,16$  ммоль/л (медиана 1,32 ммоль/л). На 1-е сутки после хирургического лечения показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне  $1,09 \pm 0,09$  ммоль/л (медиана 1,08 ммоль/л). Уровень фосфора до хирургического лечения составил в среднем  $0,86 \pm 0,2$  ммоль/л (медиана 0,83 ммоль/л), после –  $1,18 \pm 0,16$  ммоль/л (медиана 1,2 ммоль/л).

При определении первого интегрального показателя –  $I_{\text{ПГПТ}}$  его значения варьировали от 0,04 до 2,46, составляя в среднем  $1,12 \pm 0,83$ . В результате обследования здоровых добровольцев было выявлено, что все значения  $I_{\text{ПГПТ}}$  были больше максимального значения 2,46, полученного в группе пациентов с ПГПТ и варьировали от 2,46 до 9,5, составляя в среднем  $5,6 \pm 2,0$ . Рассчитанные значения  $I_{\text{ПГПТ}}$  в первой группе пациентов в 1-е сутки после выполненного оперативного вмешательства по удалению аденомы были выше значения 2,46. Среднее значение было равно  $9,7 \pm 5,7$ , что достоверно не отличалось от полученного среднего значения здоровых добровольцев и подтверждало эффективность проведенной операции (таблица 1).

Таблица 1

**Значения интегрального показателя  $I_{\text{ПГПТ}}$  лабораторной биохимической оценки у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев**

Показатель	Пациенты с ПГПТ		Здоровые добровольцы	Статистическая значимость отличий
	До операции	1-е сутки после операции		
$I_{\text{ПГПТ}}$	$1,12 \pm 0,83^*$	$9,7 \pm 5,68$	$5,6 \pm 1,99^*$	$p < 0,05, \chi^2 = 4,13$

**Примечание.** \*p – вероятность статистических отличий значений ПГПТ между группами;  $\chi^2$  – критерий Пирсона

При определении референсного показателя нормы второго интегрального показателя  $K_{\text{ПГПТ}}$  он варьировал от 2,9 до 6,3; среднее значение  $K_{\text{ПГПТ}}$  было равно  $3,9 \pm 1,3$ .

При обследовании пациентов с верифицированным клиническим диагнозом ПГПТ, которые были прооперированы по поводу данного заболевания, были получены следующие результаты: до операции значения  $K_{\text{ПГПТ}}$  варьировали от 0,017 до 1,95; среднее значение  $K_{\text{ПГПТ}}$  составило  $0,5 \pm 0,4$ .

Таким образом, у всех пациентов с ПГПТ  $K_{\text{ПГПТ}}$  был меньше или равен 1,95.  $K_{\text{ПГПТ}}$  равный 1,95 и стал пограничным значением, свидетельствующим о наличии или отсутствии патологии ОЩЖ.

Исходя из вышеизложенного, был сделан вывод, что при значении  $K_{\text{ПГПТ}} > 1,95$  – отсутствуют нарушения фосфорно-кальциевого обмена и патология ОЩЖ, а значения  $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$  подтверждают наличие нарушения функции ОЩЖ и ПГПТ (таблица 2).

Таблица 2

**Значения интегрального показателя биохимической оценки  $K_{\text{ПГПТ}}$  у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев**

Показатель	Пациенты с ПГПТ		Здоровые добровольцы	Статистическая значимость отличий
	До операции	1-е сутки после операции		
$K_{\text{ПГПТ}}$	$0,52 \pm 0,36^*$	$4,13 \pm 2,99$	$3,86 \pm 1,27^*$	$p < 0,05, \chi^2 = 1,85$

**Примечание.** \*p – вероятность статистических отличий значений ПГПТ между группами;  $\chi^2$  – критерий Пирсона

Среднее значение  $K_{\text{ПГПТ}}$  у пациентов после операции было выше 1,95: от 1,96 до 8,3 и составило в среднем  $4,13 \pm 2,99$ , приближаясь к среднему значению здоровых добровольцев. Это свидетельствовало об эффективности опе-

ративного лечения и о биохимическом выздоровлении пациентов (таблица 3). До проведения оперативного вмешательства у больных с ПГПТ показатель медианы уровня ПТГ составил 220,35 пг/мл, общего кальция – 2,74 ммоль/л,

ионизированного кальция 1,32 ммоль/л, значение фосфора – 0,83 ммоль/л. Медиана показателя ПТГ у прооперированных пациентов на 1 сутки послеоперационного периода умень-

шилась на 87 % (до 27,98 пг/мл от исходного 220,35 пг/мл). Нами также отмечено и уменьшение значения медианы общего и ионизированного кальция (табл. 3).

Таблица 3

Данные результатов лабораторных исследований у пациентов с ПГПТ (Ме)

Показатель	До операции	После операции	Статистическая значимость различий
ПТГ (пг/мл)	220,35 (78,45-1197)	27,98 (0,80-226,1)	p=0,00001
Са ионизированный (ммоль/л)	1,32 (1,11-1,75)	1,08 (0,85-1,26)	p=0,00001
Са общий/альбумин-скорректированный (ммоль/л)	2,74/2,71 (2,21-3,18/2,14-3,45)	2,27 (1,69-2,56)	p=0,00001

**Примечание.** Ме – медиана, p – различия показателей до и после лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемые способы интегральной биохимической оценки прогнозирования первичного гиперпаратиреоза позволяют достоверно прогнозировать наличие или отсутствие данной патологии, опираясь на основные лабораторные биохимические показатели, характеризующие фосфорно-кальциевый обмен, включая не только показатели кальция и фосфора, но и значения ПТГ. Это дает возможность использовать данный метод в качестве быстрого и вероятностного способа диагностики ПГПТ, в том числе и при проведении профилактических осмотров среди разных групп населения. Значения предложенных индексов должны подкрепляться соответствующей клинической картиной и данными инструментальных методов исследований. Тем не менее, в силу доступности, простоты, неинвазивности и информативности данные способы могут широко использоваться для диагностики ПГПТ, как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара. Данные методы могут служить также способами количественной оценки эффективности проведенного лечения, как в раннем, так и в отдаленном периодах у этой категории пациентов.

Эффективность лечения ПГПТ зависит от своевременной диагностики и адекватно выполненного хирургического вмешательства. Предоперационное 3D-моделирование на базе МРТ-исследования с использованием аппаратно-программного комплекса «Автоплан» значительно облегчило нахождение аденом ОЦЖ во время операции. Усовершенствование хирургического лечения состоит и в том, что помимо точного обнаружения аденом на дооперационном этапе при использовании 3D-моделей интраоперационно удалось избежать излишней диагностической

эксплорации органов шеи в поисках измененных ОЦЖ. Всем больным были удалены аденомы ОЦЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений.

## ВЫВОДЫ

Использование индексов  $I_{\text{ПГПТ}}$  и  $K_{\text{ПГПТ}}$  в комплексной диагностике ПГПТ позволяет оценить изменения фосфорно-кальциевого обмена и с высокой вероятностью констатировать у обследуемых наличие/отсутствие ПГПТ. Индексы также могут быть использованы в качестве контроля 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. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2019. [Электронный ресурс]. Доступно по: [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 31.05.2021.
2. 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.
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. 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): 9-11. doi: 10.1530/EC-16-0055
5. 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; 29(13):9-13. doi:10.1016/j.jcte.2018.05.004.
6. 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: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.03.003>
7. Khan A. A., Hanley D. A., Rizzoli R., Bollowslev J., Young J., Rejnmark L., Thakker R., D'amour P., Paul T., Van Uum S., Shrayyef M. Z., Goltzman D., Kaiser S., Cusano N., Bouillon R., Mosekilde L., Kung A., Rao S. D., Bhadada S., Clarke B., Liu J., Duh Q., Lewiecki E., Bandeira F., Eastell R., Marcocci C., Silverberg S., Udelsman R., Davison K., Potts J., Brandi M., Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2016;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.
8. Assadipour Y., Zhou H., Kuo E., Haigh P., Adams A., Yeh M. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.088.
9. De Lucia F., Minisola S., Romagnoli E., Pepe J., Cipriani C., Scillitani A., Parikh N., Rao D. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123-126. doi.org10.3275
10. Wilhelm S.M, Wang T.S, Ruan D.T., Lee J.A., Asa S.L., Duh Q.Y., Doherty G.M., Herrera M.F., Pasiaka 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. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310> 151(10):959–968.
2. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kuznetsov N. S., Pigarova E. A., Eremkina A. K., Egshakyan L. V., Mammedova E. O., Krupinova Yu.A. Primary hyperparathyroidism: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662640-77.
3. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problemy endokrinologii*. 2018;64(3):163–169. (In Russ.) doi: 10.14341/probl9399.
4. Walsh J., Gittoes N., Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*.2016;5(5): 9–11.
5. 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; 29(13):9-13. doi:10.1016/j.jcte.2018.05.004.
6. Bilezikian J. P., Silva B. C., Cusano N. E. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3:42-50.
7. Khan A. A., Hanley D. A., Rizzoli R., Bollowslev J., Young J., Rejnmark L., Thakker R., D'amour P., Paul T., Van Uum S., Shrayyef M. Z., Goltzman D., Kaiser S., Cusano N., Bouillon R., Mosekilde L., Kung A., Rao S. D., Bhadada S., Clarke B., Liu J., Duh Q., Lewiecki E., Bandeira F., Eastell R., Marcocci C., Silverberg S., Udelsman R., Davison K., Potts J., Brandi M., Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2016;28(1):1-19.
8. Assadipour Y., Zhou H., Kuo E., Haigh P., Adams A., Yeh M. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104.
9. De Lucia F., Minisola S., Romagnoli E., Pepe J., Cipriani C., Scillitani A., Parikh N., Rao D. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123-126. doi.org10.3275
10. Wilhelm S.M, Wang T.S, Ruan D.T., Lee J.A., Asa S.L., Duh Q.Y., Doherty G.M., Herrera M.F., Pasiaka 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. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310> 151(10):959–968.

## REFERENCES

1. Clinical guidelines. Primary hyperparathyroidism. 2019. [Electronic resource]. Available at: [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). The link is active on 05/31/2021. (In Russ.)

## ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКАЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г.**

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**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>

**Maistrenko N. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

**Bliumina S. G.**, <http://orcid.org/0000-0001-7028-2347>

### РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день в достаточной мере аргументированы представления о достоинствах минимально инвазивной хирургии в лечении больных патологией надпочечников (НП). Разработаны технические аспекты лапароскопических и ретроперитонеоскопических вмешательств. В то же время мы продолжаем сталкиваться с неудовлетворительными результатами лечения больных, которые дискредитируют данные методики и диктуют необходимость детализации эндовидеохирургических адrenaлэктомий (АЭ). Целью работы было продемонстрировать методические аспекты оперативных вмешательств при опухолях надпочечников с использованием эндоскопической техники, а также оценить непосредственные результаты лечения больных при рациональном их использовании.

Изучены результаты оперативных вмешательств 1457 больных с хирургическими заболеваниями надпочечников, среди которых 1209 прооперированы эндовидеохирургически со сроками наблюдения 20 лет. Среди них 178 (12,2%) больным оперативное вмешательство выполнено лапароскопическим доступом, 1031 (70,8%) – ретроперитонеоскопическим, 248 (17%) – открытым. Определены показания к выбору эндовидеохирургических и открытых вмешательств. Проведен анализ необходимого аппаратного и инструментального оснащения, приведены наиболее эффективные методики ретроперитонеоскопической и лапароскопической АЭ, оценена их результативность.

Эндовидеохирургические доступы, в частности ретроперитонеоскопический, обладают неоспоримыми преимуществами при соблюдении показаний к их выполнению, учете индивидуальных топографо-анатомических особенностей, а также при строгом соблюдении методических аспектов, что наглядно продемонстрировано отсутствием осложнений и улучшением непосредственных результатов лечения больных.

**Ключевые слова:** адrenaлэктомия; лапароскопия; опухоль надпочечника; ретроперитонеоскопия; эндовидеохирургия.

## ENDOVIDEOSURGICAL ADRENALECTOMY: OPPORTUNITIES OF SURGICAL INTERVENTIONS AND THEIR RESULTS

**Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Bliumina S. G.**

*Military medical Academy named after S.M. Kirov 194044, Akademika Lebedeva street, 6, St. Petersburg, Russian Federation*

### SUMMARY

To date, the ideas about the merits of minimally invasive surgery in the treatment of patients with adrenal gland pathology (AG) have been sufficiently substantiated. The technical aspects of laparoscopic and retroperitoneoscopic interventions have been developed. At the same time, we continue to face unsatisfactory results of treatment of patients, which discredit these techniques and dictate the need for detailed endovideosurgical adrenalectomy (AE). The aim of the work was to demonstrate the methodological aspects of surgical interventions for adrenal tumors using endoscopic techniques, as well as to evaluate the immediate results of treatment of patients with their rational use.

The results of surgical interventions were studied in 1457 patients with surgical diseases of the adrenal glands, among whom 1209 were operated on endovideosurgery with a follow-up period of 20 years. Among them, 178 (12.2%) patients underwent surgery by laparoscopic approach, 1031 (70.8%) - retroperitoneoscopic, 248 (17%) - open. The indications for the choice of endovideosurgical and open interventions were determined. The analysis of the necessary hardware and instrumental equipment was carried out, the most effective methods of retroperitoneoscopic and laparoscopic AE were presented, and their effectiveness was assessed.

Endovideosurgical approaches, in particular retroperitoneoscopic, have undeniable advantages if the indications for their implementation are observed, individual topographic and anatomical features are taken into account, as well as with strict adherence to methodological aspects, which is clearly demonstrated by the absence of complications and the improvement of the immediate results of patient treatment.

**Key words:** adrenalectomy; laparoscopy; adrenal gland tumor; retroperitoneoscopy; endovideosurgery.

Эндовидеохирургия надпочечников (НП) прочно вошла в арсенал оперативной техники эндокринных хирургов. Успешность выполнения адреналэктомии (АЭ) зависит от множества факторов: правильной дооперационной оценки больного и индивидуальной variability расположения опухоли НП в забрюшинном пространстве, адекватного анестезиологического пособия, оснащения операционной, соблюдения основных этапов выполнения АЭ и, конечно, опыта операционной бригады. Несоблюдение всех этих требований приводит к нерациональному использованию минимально инвазивных доступов, ошибкам при выполнении ретроперитонеоскопических и лапароскопических доступов и, как следствие, развитию осложнений и неудовлетворительных результатов лечения больных образованиями НП.

Цель работы – оценить непосредственные результаты лечения больных при рациональном использовании различных доступов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены результаты оперативных вмешательств 1457 больных опухолями НП, прошедших обследование и лечение в клинике факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова и на её клинической базе, среди которых 1209 прооперированы эндовидеохирургически со сроками наблюдения 20 лет. Среди них 178 (12,2%) больным оперативное вмешательство выполнено лапароскопическим доступом, 1031 (70,8%) – ретроперитонеоскопическим, 248 (17%) – открытым. После комплексного обследования проводили интегральную оценку ведущих КТ-критериев, позволяющих обосновать выбор рациональной методики и объема хирургического лечения.

Топографо-анатомические особенности расположения НП в забрюшинном пространстве на границе грудной и брюшной полостей в непосредственной близости с такими органами и структурами как почки, заднемедиальная поверхность печени, селезенка и ее сосуды, поджелудочная железа, толстая кишка, нижняя полая вена (НПВ), диафрагма создают значительные технические сложности для осуществления хирургических манипуляций при выполнении АЭ.

Все оперативные вмешательства выполняли под общей комбинированной анестезией с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией лёгких. Положение пациента на операционном столе, доступы и этапы хирургического вмешательства зависели от выбранной методики. Для выполнения эндовидеохирургических вмешательств использовали стандартный лапароскопический комплекс фирмы «KARL STORZ» (Germany), состоящий из следующих видеосистем и аппаратов: лапароскоп с угловой (30-45 – градусной) оптикой,

световод, видеокамера, видеомонитор с экраном 20 дюймов, ксеноновый осветитель, инсуффлятор углекислого газа (лапарофлатор), электрохирургический блок, ирригатор-аспиратор (аквапуратор). На приборной стойке, которую можно свободно перемещать по операционной, размещали аппараты. При комплектации наборов инструментов для операции учитывали вид вмешательства: лапароскопический, ретроперитонеоскопический, торакофренотомический, лапаротомный.

Количественные данные были подвергнуты математическому и статистическому анализу с помощью программного обеспечения STATISTICA for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Office 2010, USA) на персональном компьютере на базе процессора AMD Dual-Core. Единицы СИ использовали для обозначения размеров и числовых значений общепринятых физических величин. Определяли числовые характеристики показателей, традиционные показатели описательной статистики (число наблюдений, среднее арифметическое, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значение признака, относительная величина). По t-критерию Стьюдента оценивали достоверность различий переменных в выборках с нормальным распределением, по непараметрическому критерию U Манна-Уитни – при ненормальном (различие при  $p < 0,05$  считали достоверным).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокая результативность лечения эндокринологических больных, несомненно, определяется их адекватной предоперационной подготовкой и выбором оперативного доступа. Пациентам с сопутствующей патологией, независимо от наличия или отсутствия гормональной активности новообразований НП, проводили консервативную терапию сердечно-сосудистых осложнений путем коррекции гипотензивной, антиаритмической, антикоагулянтной, антиангинальной, гиполлипидемической и гипогликемической терапии. Консервативные методы предоперационной подготовки, используемые нами, согласуются с мировыми данными [1].

Проведено изучение взаимосвязи формы телосложения больных и выбранного рационального варианта доступа для АЭ (Таблица 1).

Предпочтение лапароскопическому доступу отдавали лишь у пациентов с брахиморфным типом телосложения с правосторонней локализации опухоли НП и планировании симультанного оперативного вмешательства на органах брюшной полости (холецистэктомия). Во всех остальных клинических наблюдениях при возможности выполнения АЭ с использованием эндовидеохирургической техники предпочтение отдавали заднему

Таблица 1

**Распределение больных по вариантам хирургического доступа для АЭ в зависимости от антропометрических параметров тела больных (n=1457)**

Вариант доступа	Форма телосложения					
	брахиморфная (n=279)		мезоморфная (n=892)		долихоморфная (n=286)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Ретроперитонеоскопический (n=1031)	32	24	283	442	137	113
Лапароскопический (n=178)	178	-	0	-	0	-
Открытый (n=248)	34	11	109	58	19	17

ретроперитонеоскопическому доступу. Причиной этому явилась техническая простота, анатомическое удобство выполнения АЭ из забрюшинного доступа и, как следствие, его безопасность.

Предпочтение лапароскопическому доступу отдавали лишь у пациентов с брахиморфным типом телосложения с правосторонней локализацией опухоли НП и планировании симультанного оперативного вмешательства на органах брюшной полости (холецистэктомия). Во всех остальных клинических наблюдениях при возможности выполнения АЭ с использованием эндовидеохирургической техники предпочтение отдавали заднему ретроперитонеоскопическому доступу. Причиной этому явилась техническая простота, анатомическое удобство выполнения АЭ из забрюшинного доступа и, как следствие, его безопасность.

Другим важным антропометрическим критерием выбора доступа для АЭ был индекс массы тела (ИМТ) больных, а также размер новооб-

разований НП в наибольшем измерении еще на этапе скринингового УЗИ, определяющих предпочтение в пользу эндовидеохирургических или открытых вариантов доступа для АЭ (Таблица 2).

Анализ полученных данных позволил установить, что при среднем размере опухоли НП менее 8 см предпочтение отдавали эндовидеохирургическим доступам. Средний размер новообразований НП в группе больных, которым АЭ выполняли с использованием открытого доступа (торакофрентомического или лапаротомического), достоверно не отличался. Было определено, что имеется прямая пропорциональная связь между увеличением ИМТ в группе больных и продолжительностью оперативного вмешательства: длительность операционного времени достоверно выше у пациентов с ИМТ  $29,3 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,004$ ). На основании полученных данных установлено, что ИМТ является важным антропометрическим критерием в планировании АЭ.

Таблица 2

**Средний размер новообразований надпочечников и индекс массы тела в группах прооперированных больных (n=1457)**

Показатель	Вариант доступа для адреналэктомии		
	открытый (n=248)	ретроперитонеоскопический (n=1031)	Лапароскопический (n=178)
Средний размер опухоли НП, см	$8,2 \pm 2,6$	$2,6 \pm 2,3$ (0,0001)*	$3,2 \pm 2,3$ (0,0001)*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$29,3 \pm 3,3$	$26,0 \pm 3,3$ (0,0003)*	$28,4 \pm 3,2$ (0,4)*

**Примечание:** \* - уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

Кроме того, доступ для АЭ на дооперационном этапе выбирали с учетом критериев риска развития технических трудностей, определяемых с использованием компьютерно-томографической навигации. Установлено, что в случае правосторонней локализации опухоли НП предпочтение отдавали открытым вариантам доступов при наличии 4 и более критериев, в случае левосторонней локализации – при на-

личии 3 и более признаков ( $p \leq 0,001$ ). Методика КТ-проектирования доступа для АЭ достаточно подробно описана в ранее опубликованных нами исследованиях [4; 5].

Сравнительный анализ результатов лечения больных хирургическими заболеваниями НП позволил установить достоверные различия в продолжительности оперативных вмешательств в зависимости от вида доступа (Таблица 3).

Таблица 3

## Средняя продолжительность АЭ в группах прооперированных больных (n=1457)

Локализация опухоли НП	Продолжительность АЭ при вариантах доступа, мин		
	Открытого (n=248)	ретроперитонеоскопического (n=1031)	Лапароскопического (n=178)
Справа	245,7±33,3	140,7±29,3 (0,0001)*	150,5±29,6 (0,0001)*
Слева	186,9±26,8	131,1±28,8 (0,0001)*	-

**Примечание:** \* - уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

При правосторонней локализации опухоли НП операционное время достоверно выше, чем у больных с левосторонней локализацией (p=0,03). Среди эндовидеохирургических оперативных вмешательств значительным преимуществом обладала АЭ из ретроперитонеоскопического доступа в виду наименьшей его травматичности и, как следствие, продолжительности операционного времени в сравнении с лапароскопическим доступом.

Интраоперационных осложнений, с учётом планирования варианта доступа и применяемой техники выполнения АЭ, не было. Прогнозируемыми осложнениями, которые могли возникнуть

во время выполнения АЭ считали, главным образом, повреждения центральной вены НП, сосудов почек и селезенки, нижней полой вены и, как следствие, развитие интраоперационной кровопотери, которые подробно описаны в литературе [2; 3].

Завершающим этапом АЭ являлось дренирование ложа удаленного НП с использованием полихлорвиниловой дренажной трубки для контроля качества гемостаза в раннем послеоперационном периоде. Однако длительность дренирования послеоперационной раны достоверно отличалась в группах больных, перенесших АЭ из традиционных и эндовидеохирургических доступов (Таблица 4).

Таблица 4

## Средняя продолжительность дренирования послеоперационной раны (n=1457)

Локализация опухоли НП	Длительность дренирования «ложа» удаленного НП (ч) при различных вариантах доступа для адrenaлэктомии		
	Открытом (n=248)	ретроперитонеоскопическом (n=1031)	Лапароскопическом (n=178)
Справа	82,0±16,3	23,7±15,8 (0,0001)*	41,3±15,9 (0,01)
Слева	45,9±14,6	23,2±15,5 (0,0001)*	-

**Примечание:** \* - уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

Анализ полученных данных позволил обратить внимание, что дренирование ложа удаленного НП после правосторонней лапароскопической АЭ осуществляли достоверно дольше, чем после ретроперитонеоскопических АЭ (p<0,0001), открытые доступы также характеризовались длительным дренированием.

С целью мониторинга основных гемодинамических показателей все пациенты сразу после проведенного оперативного вмешательства находились под динамическим наблюдением в условиях послеоперационного отделения. Достоверными показателями, позволявшими осуществлять перевод больных на общехирургическое отделение были: возвращение сознания после операции (мин), эффективное самостоятельное

дыхание (мин), устойчивые гемодинамические показатели (АД, ЧСС), а также восстановление перистальтики (ч).

Перевод на общехирургическое отделение после открытых АЭ проводился на 3-4 сутки (74,4±21,4 ч), после лапароскопических АЭ – на 2-3 сутки (39,2±19,2 ч), после ретроперитонеоскопических АЭ – в течение первых суток после операции (18,8±17,0 ч).

Ранняя активизация больных и начало энтерального питания в первые сутки после эндовидеохирургических АЭ, прежде всего, была связана с отсутствием повреждения брюшинного покрова во время ретроперитонеоскопических доступов и, соответственно, быстрым восстановлением перистальтики кишечника после оперативного

вмешательства: после открытых АЭ перистальтика в среднем восстанавливалась к 2-м суткам ( $41,7 \pm 15,0$  ч) ( $p \leq 0,005$ ), после правосторонних лапароскопических АЭ – через  $34,0 \pm 14,5$  ч ( $p \leq 0,001$ ); после ретроперитонеоскопических – в течение первых суток после операции ( $17,3 \pm 14,2$  ч) ( $p \leq 0,04$ ). Для объективизации болевых ощущений у больных в послеоперационном периоде

проводили оценку интенсивности болевого синдрома при помощи цифровой рейтинговой шкалы ВАШ (визуально-аналоговая шкала). Отмечено, что в первые 24 часа после АЭ выраженность болевого синдрома достоверно ниже в группе больных, прооперированных из ретроперитонеоскопического доступа, в отличие от лапароскопического и традиционных (Таблица 5).

Таблица 5

**Выраженность болевого синдрома в первые сутки после АЭ (n=1457)**

Выраженность болевого синдрома	Хирургический доступ для АЭ		
	Открытый (n=248)	Лапароскопический (n=178)	Ретроперитонеоскопический (n=1031)
Нет боли	0	8 (4,5%)	477 (46,3%)
Слабая боль	25 (10%)	54 (30,3%)	451 (43,7%)
Умеренная боль	124 (50%)	93 (52,2%)	103 (10%)
Сильная боль	99 (40%)	23 (13%)	0
Нестерпимая боль	0	0	0
Уровень значимости	-	0,06*	0,0001*

**Примечание:** \* - уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

Купирование болевого синдрома проводили всем больным в первые сутки после операции, однако, длительность приема анальгетиков была различной у пациентов, перенесших АЭ (Таблица 6). Сравнительный анализ данных показал, что боль-

ные, прооперированные с применением открытых и лапароскопического доступов в течение большего времени требовали приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), чем больные, перенесшие ретроперитонеоскопическую АЭ.

Таблица 6

**Средняя продолжительность приема анальгетиков в послеоперационном периоде (n=1457)**

Продолжительность приема НПВС после АЭ, ч	Хирургический доступ для АЭ		
	Открытый (n=248)	ретроперитонеоскопический (n=1031)	Лапароскопический (n=178)
Справа	$74 \pm 15,2$	$51,6 \pm 14,3$ (0,0006)*	$72,0 \pm 14,4$ (0,5)*
Слева	$69,0 \pm 14,5$	$42,3 \pm 13,8$ (0,0001)*	-

**Примечание:** \*уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

Продолжительность госпитализации после операции была одним из основных показателей

при сравнении открытых и эндовидеохирургических оперативных вмешательств (Таблица 7).

Таблица 7

**Продолжительность нахождения больных в стационаре после АЭ (n=1457)**

Показатель	Доступ		
	Открытый (n=248)	ретроперитонеоскопический (n=1031)	Лапароскопический (n=178)
Койко-день	$14,3 \pm 3,2$	$5,8 \pm 2,5$ (0,0001)*	$6,9 \pm 3,1$ (0,0001)*

**Примечание:** \* - уровень значимости (p) различий представлен в сравнении с группой больных, прооперированных из открытого доступа

Непосредственные результаты АЭ с использованием программ подготовки больных к операции и выбора различных обоснованных доступов свидетельствуют об отсутствии интра- и послеоперационных осложнений, а также летальных исходов.

Полученные нами данные доказывают преимущества ретроперитонеоскопической АЭ, которая была выполнена 1031 (70,8%) больным. Лапароскопический доступ сохраняет актуальность лишь при правосторонней локализации опухоли НП при планировании симультанных оперативных вмешательств на органах брюшной полости у лиц брахиморфного телосложения (12,2%). Открытые доступы показаны в 17,0% случаев при доброкачественных образованиях НП более 8 см в диаметре, АКР III стадии (T1-4N1M0, T3-4N0M0), злокачественных хромаффиномах с признаками инвазии. Строгое соблюдение этапов выполнения АЭ из различных доступов позволяет не только избежать развитие осложнений, но и повысить реабилитацию больных после АЭ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из актуальных вопросов эндокринной хирургии продолжает оставаться выбор рационального варианта доступа для АЭ [6; 7]. Открытые доступы сохранили свою актуальность, но показания к их выполнению значительно сократились [8]. Эра минимально инвазивной хирургии НП предоставила хирургам право выбора между основными вариантами доступов: лапароскопическим и ретроперитонеоскопическим. Вместе с тем, из года в год авторы публикуют данные о сохраняющемся числе осложнений при выполнении АЭ [9-12]. Этот тревожный факт наглядно демонстрирует проблему отсутствия стандартизованных подходов в лечении больных патологией НП, подчёркивает важность детальной оценки методики выполнения лапароскопических и ретроперитонеоскопических доступов и, как следствие, достижения основных принципов минимально инвазивной хирургии: результативность, безопасность, экономичность. M. Walz и его коллектив авторов продолжают публиковать данные о преимуществах ретроперитонеоскопических методик [13-15]. Исследователи из США отдают предпочтение лапароскопическим доступам [9; 11]. Возникает закономерный вопрос: чем вызвано сохраняющееся число осложнений, если техника выполнения АЭ давно известна и широко распространена? Анализируя данные литературы, приходим к выводу, что осложнения вызваны ошибками предоперационного этапа и определением показаний к АЭ, недостаточным опытом хирургов и профессионализмом мульти-

дисциплинарной команды, несоблюдением методики выполнения АЭ [4-8].

Таким образом, представленные технические аспекты выполнения эндовидеохирургических доступов, строгое соблюдение показаний к выполнению оперативных вмешательств наглядно демонстрируют свою эффективность и безопасность для пациента, что позволила улучшить непосредственные результаты лечения больных образованиями НП (Таблица 8).

Приведенный нами в таблице сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов полностью согласуется с мировыми мультицентровыми исследованиями [6; 15].

#### ВЫВОДЫ

1. Учет антропометрических данных больных, а также использование возможностей КТ в дооперационном проектировании рационального варианта доступа для АЭ позволяет с учетом индивидуальных особенностей пациента обоснованно применять эндоскопические и открытые варианты вмешательств.

2. При выборе эндовидеохирургического доступа для оперативного вмешательства, независимо от типа телосложения больного и локализации опухоли надпочечника, предпочтение следует отдавать заднему ретроперитонеоскопическому доступу, который обеспечивает наибольшую безопасность и техническую простоту выполнения АЭ.

3. Пациентам брахиморфного типа телосложения с локализацией опухоли в правом НП и планировании симультанных оперативных вмешательств на органах брюшной полости показано выполнение лапароскопической АЭ.

4. Открытые оперативные вмешательства (торакофренотомия в X-м межреберье/лапаротомия) показаны больным доброкачественными образованиями НП диаметром более 8 см, местно-распространенными формами АКР (T1-4N1M0, T3-4N0M0) и злокачественными феохромоцитомами с признаками инвазии в соседние органы.

5. Адреналэктомия необходимо выполнять, строго придерживаясь основных этапов оперативного вмешательства, с применением наиболее надежных, эффективных и безопасных современных энергетических методов диссекции и коагуляции тканей в эмбриональных слоях забрюшинной жировой клетчатки, выбор которых должен определяться индивидуально для каждого больного опухолью НП с учетом оснащенности специализированного стационара и опыта хирурга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Таблица 8

## Сравнительная оценка результатов лечения больных опухолями надпочечников

Показатель	Анализируемые группы											
	Ретроспективная (n=157)			Проспективная (n=205)			Литературные сведения					
	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*	105±20,3*	134±20,1**	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*	2,5±1,5*	4,1±1,5**	3,0±0,6**	

**Примечание:** \* – Heger P. et al., 2017; \*\* – Mihai R. et al., 2019

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Майстренко Н. А., Фомин Н. Ф., Ромащенко П. Н., Довганюк В. С. Клинико-анатомическое обоснование доступов и техники эндоскопической адреналэктомии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2002; 161(3): 21-28.

3. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Лысанюк М. В. Оптимизация эндоскопической адреналэктомии. Сборник тезисов 12-го Съезда Российского Общества эндоскопических хирургов. *Эндоскопическая хирургия*. 2009:146-147.

4. Ромащенко П. Н., Железняк И. С., Майстренко Н. А., Блюмина С. Г. Проектирование доступа для адреналэктомии с применением компьютерно-томографического 3D-моделирования. *Лучевая диагностика и терапия*. 2021;12(1): 68-74. doi: 10.22328/2079-5343-2021-12-1-68-74.

5. Блюмина С. Г. Дифференциальная диагностика и планирование хирургического доступа при опухолях надпочечников с применением компьютерной томографии: Автореф. дис. ...к-та мед. наук. СПб:2020; 24 с.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

## REFERENCES

1. 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.

2. Maistrenko N. A., Fomin N. F., Romashchenko P. N., Dovganyuk V. S. Clinical and anatomical substantiation of approaches and techniques of endovideosurgical adrenalectomy. *Bulletin of surgery named after I.I. Grekov*. 2002; 161 (3): 21-28 (In Russ).

3. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Lysanyuk M. V. Optimization of endovideosurgical adrenalectomy. Collection of abstracts of the 12th Congress of the Russian Society of Endoscopic Surgeons. *Endoscopic Surgery*. 2009: 146-147 (In Russ).

4. Romashchenko P. N., Zheleznyak I. S., Maistrenko N. A., Bliumina S. G. Designing access for adrenalectomy using computer-tomographic 3D modeling. *Diagnostic radiology and radiotherapy*.

2021;12(1):68-74 (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2021-12-1-68-74.

5. Blumina S. G. Differential diagnosis and planning of surgical approach for adrenal tumors using computed tomography: Abstract of dissertation of the candidate of medical sciences. SPb: 2020. (In Russ.)

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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/gS.2019.03.11.

15. 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.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Симонова М. С.**

*ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия.*

**Для корреспонденции:** Симонова Мария Сергеевна, клинический ординатор кафедры факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6. E-mail: [mariasimonova62@gmail.com](mailto:mariasimonova62@gmail.com)

**For correspondence:** Maria S. Simonova, clinical resident of the S. P. Fedorov Department of Faculty Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, st. Ac. Lebedeva, 6. E-mail: [mariasimonova62@gmail.com](mailto:mariasimonova62@gmail.com)

### Information about authors:

**Romashchenko P. N.**, <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

**Maistrenko N. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

**Krivolapov D. S.**, <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>

**Simonova M. S.**, <http://orcid.org/0000-0002-8359-1875>

### РЕЗЮМЕ

Увеличение случаев выявления фолликулярных опухолей и высокодифференцированного рака щитовидной железы требует создания новых наиболее эффективных методов их дифференциальной диагностики с целью дооперационной верификации злокачественного процесса, хирургического вмешательства, выбора адекватного объема для улучшения результатов лечения. Цель исследования – обоснование целесообразности применения молекулярно-генетических методов исследования в предоперационной диагностике и определении рациональной хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы. Для оптимизации лечебно-диагностического алгоритма проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 60 пациентов клиники факультетской хирургии с различными узловыми образованиями щитовидной железы, диагностика которых была дополнена определением наиболее перспективных биомаркеров в клеточном материале пункционной тонкоигольной биопсии с помощью иммуноцитохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Проведенный анализ позволил оценить диагностическую значимость дооперационного определения в пункционном материале маркера Galectin-3 методом проточной флуориметрии, мутации BRAF гена V600E методом полимеразной цепной реакции в выявлении высокодифференцированного рака щитовидной железы и выборе рационального объема оперативного вмешательства. В результате проведенного исследования установлено прогностическое значение натрий-йодидного симпортера в развитии резистентности рака щитовидной железы к послеоперационной терапии радиоактивным йодом, что позволяет обосновать объем хирургического вмешательства. Применение оптимизированного лечебно-диагностического алгоритма с учетом новых молекулярно-генетических методов исследования у больных хирургическими заболеваниями щитовидной железы способствует выбору персонализированной тактики лечения на основе генетических механизмов формирования патологического процесса.

**Ключевые слова:** хирургия щитовидной железы, узловые образования щитовидной железы, рак щитовидной железы, фолликулярные неоплазии, дифференциальная диагностика, лечебно-диагностический алгоритм, молекулярно-генетические исследования.

### MOLECULAR-GENETIC TESTING IN THYROID SURGERY

**Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Simonova M. S.**

*S.M. Kirov Military medical academy of Ministry of Defense of the Federation, 194044, St. Petersburg, Russia.*

### SUMMARY

The increase in the number of cases of detection of follicular tumors and well-differentiated thyroid cancer requires the creation of new most effective methods of their differential diagnosis with the aim of preoperative verification of the malignant process, surgical intervention, and the choice of an adequate volume to improve treatment results. The aim of the study was to substantiate the expediency of using molecular-genetic research methods in preoperative diagnostics and determining rational surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. Retrospective analysis of the results of examination and treatment of 60 patients of the Clinic of Faculty Surgery with various thyroid nodules was carried out, the diagnosis of which was supplemented by the determination of the most promising biomarkers in the cellular material of puncture fine-needle biopsy using immunocytochemical and molecular genetic research methods for optimize the algorithm of treatment and diagnostic. The analysis made it possible to evaluate the diagnostic significance of the preoperative determination of the Galectin-3 marker in the puncture material by flow fluorocytometry, mutation BRAF of gene V600E by the polymerase chain reaction method in the detection of well-differentiated thyroid cancer and the choice of a rational volume of surgery. As a result of the study, the prognostic value of sodium iodide symporter in the development of thyroid cancer resistance to postoperative therapy with radioactive iodine was established, which makes it possible to

justify the scope of surgical intervention. The use of an optimized algorithm of diagnostic and treatment, taking into account new molecular genetic research methods in patients with surgical diseases of the thyroid gland, contributes to the choice of personalized treatment tactics based on the genetic mechanisms of the formation of the pathological process.

**Key words: thyroid surgery, thyroid nodules, thyroid cancer, follicular neoplasms, differential diagnosis, algorithm of treatment and diagnostic, molecular genetic testing.**

## ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) по темпу прироста занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований, что связано не только с увеличением количества больных данной патологией, но и с совершенствованием диагностических возможностей, способствующих своевременному выявлению злокачественных опухолей и фолликулярных неоплазий [1; 2]. Перечень основных диагностических мероприятий, разработанных ведущими тиреологическими ассоциациями, во всем мире един и практически не оставляет спорных моментов. «Золотым стандартом» предоперационной диагностики новообразований щитовидной железы (ЩЖ) остается цитологическое исследование материала, полученного при пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ) под УЗ-контролем. Однако наибольшие трудности при выборе персонифицированной тактики лечения по настоящее время сохраняются при выявлении фолликулярных неоплазий (IV цитологическая категория), диагностируемых примерно у 15% больных образованиями ЩЖ и требующих проведения их дифференциальной диагностики [3; 4]. При этом отсутствие возможности установить индивидуальные морфологические и биологические характеристики опухоли на дооперационном этапе способствует увеличению случаев неадекватных по объему оперативных вмешательств [5; 6]. Указанные трудности обуславливают необходимость разработки новых методов диагностики с целью повышения их диагностических возможностей в верификации образований ЩЖ, тем самым обеспечивая выбор наиболее оптимальной тактики лечения. Понимание генетических механизмов канцерогенеза позволило с недавнего времени начать поиск перспективных биомаркеров высокодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ), а также проводить молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление экспрессии различных генов и оценку соматических мутаций [7-12].

Цель исследования: обосновать целесообразность применения молекулярно-генетических методов исследования в предоперационной диагностике и определении оптимальной тактики хирургического лечения у больных новообразованиями щитовидной железы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования и лечения 60 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, оперированных в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с ноября 2019 по ноябрь 2020 г. С целью дообследования и уточнения характера новообразований и дальнейшей тактики лечения общий стандарт обследования у всех испытуемых был дополнен молекулярно-генетическими методами исследования материала, полученного при ПТАБ. Исследование состояло из двух этапов: на первом оптимизирована предоперационная диагностика ВДРЩЖ путем оценки уровня экспрессии Galectin-3 по усовершенствованной методике проточной флюориметрии (ПФЦ) и мутации V600E гена BRAF методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточном материале у всех 60 больных; на втором – исследованы прогностические возможности определения методом ПФЦ мембранной экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS) в выявлении резистентности РЩЖ к радиойодтерапии (РЙТ) [5].

С целью определения показаний к оперативному лечению и оценки диагностической значимости применяемых молекулярно-генетических методов исследования все пациенты в зависимости от заключений цитологического исследования были распределены на четыре группы: в первую (n=21) вошли больные с признаками РЩЖ (Bethesda VI); во вторую (n=3) – с новообразованиями, подозрительными на РЩЖ (Bethesda V); в третью (n=26) – с фолликулярными неоплазиями (Bethesda IV); в четвертую (n=10) – с коллоидными узлами (Bethesda II) [13].

Все пациенты с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ (n=26) с целью оценки эффективности проведенного хирургического или комбинированного лечения были разделены на три подгруппы с определением экспрессии NIS методом ПФЦ: в первую (n=10) были включены больные, которые перенесли только оперативное вмешательство с последующим снижением в крови уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к нему (АТ-ТГ); во вторую (n=9) – оперативное вмешательство с последующей РЙТ и отсутствием по результатам контрольной сцинтиграфии всего тела патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня

ТГ и АТ-ТГ крови; в третью (n=7) – оперативное вмешательство с последующей РЙТ без патологического накопления РФП при скинтиграфии всего тела, но со стойким сохранением в крови уровня ТГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США) и STATISTICA for Windows 7,0. Осуществляли определение традиционных показателей описательной статистики и числовых характеристик исследуемых показателей. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t-критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при  $p < 0,05$  и  $f < 0,05$ ). Оценку показателей информативности методов исследования определяли по таким показателям как чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность. Эффективность бинарных классификаторов на основе логистической регрессии оценивали методом ROC-анализа с определением порогового значения или точки отсечения и площади под кривой (AUC). Числовые значения общепринятых физических величин и размеров обозначали с использованием единицы СИ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе комплексного обследования пациентов были сформулированы показания к хирургиче-

скому лечению: подозрение на РЩЖ и фолликулярные опухоли и – у 29 (48,3%) пациентов, РЩЖ – у 21 (35%), коллоидный зоб с компрессионной органотомией – у 10 (16,7%). Исходя из этого, у 23 (38,3%) больных была выполнена тиреоидэктомия, у 27 (45%) – гемитиреоидэктомия; у 10 (16,7%) – субтотальная резекция ЩЖ. Операция была дополнена у 11 (18,3%) пациентов центральной (n=9) и боковой (n=2) лимфаденэктомией при выявлении подозрительных признаков метастазирования опухоли в соответствующую группу лимфатических узлов. Хирургические вмешательства при помощи традиционной методики были выполнены у 27 (45%) больных, с использованием минимально инвазивных – у 33 (55%).

По результатам заключений гистологического исследования операционного материала установлено, что в группе больных с цитологической картиной РЩЖ (n=21) диагноз ВДРЩЖ был подтвержден у 20 (95,2%); у пациентов второй группы с признаками, подозрительными на РЩЖ (n=3) – у 2 (66,7%). У 1 пациента первой и у 1 второй группы были верифицированы фолликулярные аденомы. В группе больных фолликулярными неоплазиями (n=26) фолликулярные аденомы были подтверждены у 22 (84,6%) пациентов, ВДРЩЖ – у 4 (15,4%). У всех больных четвертой группы с цитологической картиной коллоидного зоба (n=10) диагностирован доброкачественный процесс (табл.1).

Таблица 1

#### Результаты гистологического исследования операционного материала в группах больных (n=60)

Группы больных (результат цитологического исследования пункционного материала)	Заключение гистологического исследования операционного материала	Количество больных	
		абс.	%
Bethesda VI (n=21)	Папиллярный РЩЖ:		
	- классический вариант	18	85,6
	- фолликулярный вариант	1	4,8
	Фолликулярный РЩЖ	1	4,8
Bethesda V (n=3)	Папиллярный РЩЖ (классический вариант)	2	66,7
	Фолликулярная аденома	1	33,3
	Фолликулярная аденома	22	84,6
Bethesda IV (n=26)	Папиллярный РЩЖ (классический вариант)	3	11,5
	Фолликулярный РЩЖ	1	3,9
	Узловой коллоидный зоб	10	100

На основании заключений гистологического исследования диагноз ВДРЩЖ был установлен у 26 пациентов (табл. 2), у 23 (88,5%) из которых выявлен классический вариант

гистологического типа папиллярной карциномы, у 1 (3,8%) – фолликулярный вариант папиллярной карциномы, у 2 (7,7%) – фолликулярный рак.

Распределение больных ВДРЩЖ в рамках классификации TNM (n=26)

T	N	M	Папиллярный РЩЖ (n=24)	Фолликулярный РЩЖ (n=2)	
T <sub>1a-b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	7	1	
	N <sub>1a</sub>		2	–	
T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>		2	1	
	N <sub>1a</sub>		3	–	
T <sub>3a-b</sub>	N <sub>0</sub>		4	–	
	N <sub>1a</sub>		4	–	
	N <sub>1b</sub>		1	–	
T <sub>4a-b</sub>	N <sub>1b</sub>		1	–	
Стадия I			9	2	
Стадия II			14	–	
Стадия III			1	–	

Определение биомаркера Galectin-3 методом ПФЦ в клеточном материале позволило установить, что у 26 больных с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ, значения его экспрессии находились в пределах от 47,6 до 89,9%, в среднем – 60,1±15,0%. Только у одного пациента с фолликулярным вариантом папиллярной карциномы отмечен исключительно низкий уровень экспрессии Galectin-3 – 9,5%. В то же время у больных фолликулярными карциномами выявлены самые высокие значения экспрессии маркера – 86,5 и 89,8%. Большой разброс значений экспрессии Galectin-3 – от 1,3 до 57,2%, отмечен у пациентов фолликулярными аденомами ЩЖ, в среднем показатель составил 26,6±17,8%. У всех 10 больных коллоидным зобом значения экспрессии маркера были относительно низкими и не поднимались выше 26,5%. Оптимальная отсечка по уровню экспрессии Galectin-3 для разделения доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ установлена на уровне 47,6%. Изучение диагностической значимости, позволило установить, что чувствительность определения уровня Galectin-3 составила 96,2%, специфичность – 88,2%, точность – 91,7%, положительная и отрицательная прогностическая ценность – 86,2% и 96,8% соответственно (AUC=0,950).

Анализ полученных результатов определения Galectin-3 в группах испытуемых показал, что среди больных с цитологически подтвержденным РЩЖ (n=21) и подозрением на него (n=3) низкие значения экспрессии данного маркера в двух случаях указывали на доброкачественный характер заболевания. Среди 26 пациентов с фолликулярными неоплазиями у 18 (69,2%) значения его экспрессии были снижены и находились в

пределах от 1,3 до 45,8%, а гистологически отмечались признаки доброкачественных изменений. Лишь у 4 больных (13,8%) фолликулярными аденомами значения экспрессии Galectin-3 были выше его порогового уровня – 47,6%, и составили 57,2%, 53,9%, 51,1% и 49,5% соответственно. У 4 больных с высокой экспрессией данного маркера (89,8%, 65,8%, 60,4%, 58,3%) был диагностирован ВДРЩЖ (табл. 3).

Следовательно, определение экспрессии Galectin-3 в пункционном материале позволяет улучшить дооперационную диагностику РЩЖ, может свидетельствовать о его наличии у больных фолликулярными неоплазиями с высокими уровнями экспрессии данного маркера, и наоборот, предполагать о доброкачественном процессе у пациентов с цитологически «злокачественным» заключением с низкой его экспрессией.

Проведенный анализ определения мутации V600E гена BRAF методом ПЦР позволил установить, что из 26 больных с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ данная мутация была выявлена у 22 (84,6%). При этом мутация BRAF V600E отмечена у 22 из 24 пациентов с папиллярным раком ЩЖ и исключена при фолликулярном раке, а также у всех 10 больных коллоидным зобом.

Оценка мутации V600E гена BRAF в группах пациентов позволила установить, что среди пациентов первой группы (n=21) с цитологической картиной РЩЖ у 2 BRAF-отрицательных больных верифицированы фолликулярная карцинома и фолликулярная аденома. У 2 пациентов второй группы папиллярный РЩЖ сопровождался наличием мутации, а у 1 больного фолликулярной аденомой мутация выявлена не была. В третьей группе больных BRAF-мутация определялась у

Таблица 3

## Результаты определения экспрессии Galectin-3 методом ПФЦ в группах больных (n=60)

Группы больных (результат цитологического исследования)	Результат гистологического исследования	Уровень экспрессии Galectin – 3, %	Количество больных	
Bethesda VI (n=21)	Папиллярный РЩЖ классический вариант (n=18)	≥47,6	18	85,6
		<47,6	-	-
	Папиллярный РЩЖ фолликулярный вариант (n=1)	9,5	1	4,8
	Фолликулярный РЩЖ (n=1)	86,5	1	4,8
Bethesda V (n=3)	Папиллярный РЩЖ классический вариант (n=2)	≥47,6	2	66,7
		<47,6	-	-
	Фолликулярная аденома (n=1)	<47,6	1	33,3
Bethesda IV (n=26)	Фолликулярная аденома (n=22)	<47,6	18	69,2
		≥47,6	4	15,4
	Папиллярный РЩЖ классический вариант (n=3)	≥47,6	3	11,5
		<47,6	-	-
	Фолликулярный РЩЖ (n=1)	89,9	1	3,9
Bethesda II (n=10)	Узловой коллоидный зоб (n=10)	<47,6	10	100
		≥47,6	-	-

всех 3 пациентов с папиллярной карциномой и у 1 с фолликулярной аденомой, в то время как остальные были BRAF-отрицательными.

Изучение взаимосвязи наличия BRAF-мутации с признаками агрессивного течения РЩЖ позволило установить признаки мультицентричного типа роста опухоли у всех 4 больных, инвазии капсулы ЩЖ и/или распространения опухоли за ее пределы – у 10, метастатического поражения регионарных лимфоузлов – у 11. Следует подчеркнуть, что у 2 BRAF-отрицательных пациентов ни одного из вышеуказанных факторов не было выявлено (см. табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что BRAF-положительные папиллярные карциномы ЩЖ характеризуются более агрессивным течением патологического процесса, требующих радикальной хирургической тактики даже при микрокарциномах.

Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность выявления мутации V600E гена BRAF методом ПЦП составили 84,6%, 97,1%, 91,7%, 95,7%, 89,2% соответственно.

Таким образом, BRAF-мутация является высокоспецифичным маркером папиллярного РЩЖ, позволяющим с вероятностью до 97,1% говорить о наличии у пациентов с фолликулярной опухо-

лью папиллярной карциномы ЩЖ с более агрессивным течением, тогда как BRAF-статус пациентов с доброкачественными узловыми образованиями является отрицательным.

Применение международной системы послеоперационной стратификации рисков у пациентов с ВДРЩЖ позволило определить показания к РЙТ у 16 (61,5%) больных, отнесенных к группе высокого (n=6) и промежуточного (n=10) риска рецидивирования, при этом у 10 (38,5%) пациентов с низким риском была обоснована только хирургическая тактика лечения.

На основании результатов изучения мембранной экспрессии NIS в пункционном материале узловых образований ЩЖ, показана возможность его использования как прогностического критерия для оценки эффективности послеоперационной РЙТ или развития радиоодрезистентности. Высокие средние значения экспрессии NIS ( $4,8 \pm 3,5$  и  $4,4 \pm 1,3\%$ ) отмечались в первых двух подгруппах больных, где ввиду низкого риска рецидивирования было проведено только хирургическое лечение (n=10), а также где оперативные вмешательства были дополнены эффективной РЙТ (n=9). У больных третьей подгруппы (n=7) с выявленной резистентностью к РЙТ отмечен самый низкий средний уровень экспрессии NIS –  $1,8 \pm 0,5\%$  (табл. 4).

Характеристика мембранной экспрессии NIS у больных ВДРЩЖ (n=26)

Подгруппы больных (n=26)		Уровень мембранной экспрессии NIS		
		менее 1,8%	1,8 - 4,9%	более 4,9%
I подгруппа n=10/38,5%	абс.	–	8	2
	%	–	80	20
II подгруппа n=9/34,6%	абс.	1	7	1
	%	11,1	77,8	11,1
III подгруппа n=7/26,9%	абс.	6	–	1
	%	85,7	–	14,3

Полученные результаты позволили установить критичное значение экспрессии данного маркера для развития радиойодрезистентности – <1,8%. Учитывая повышенный риск рецидива ВДРЩЖ в данном случае, всем пациентам, нуждающимся в тиреоидэктомии, было необходимо выполнение профилактической лимфаденэктомии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование еще раз доказывает, что используемые в настоящее время методы предоперационной диагностики РЩЖ обладают невысокой точностью, что может привести в некоторых случаях к гипо- или гипердиагностике заболевания и, соответственно, к выбору неадекватного объема оперативных вмешательств или их необоснованному выполнению [3; 4]. Однако в последние годы выбор объема и методики оперативных вмешательств становится все более персонализирован, что в первую очередь связано с применением молекулярно-генетических методов исследования, дающих дополнительную информацию о биологических свойствах и степени агрессивности опухоли, распространенности онкологического процесса, а также риске рецидивирования, прогнозе эффективности проведенного хирургического лечения и РЙТ. Стандартный объем операции может быть расширен при выявлении различных молекулярно-генетических и биологических маркеров [14].

По данным анализа современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной разработке новых перспективных методов диагностики, определено множество молекулярно-генетических маркеров, экспрессия которых может указывать на злокачественную природу образований ЩЖ. Наибольший научный и практический интерес представляют Galectin-3, NIS, соматическая мутация V600E гена BRAF, а также новый класс молекул РНК – микроРНК [6; 7; 9]. Однако проведенные во всем мире исследования нередко дают противоречивые или неубедительные дан-

ные о диагностической значимости данных маркеров в выявлении РЩЖ, что может быть связано с проведением большинства из них на послеоперационном материале [11]. В связи с этим в нашей работе оптимизирована лечебно-диагностическая тактика с учетом применения молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих осуществлять дооперационную дифференциальную диагностику образований с неопределенным потенциалом злокачественности.

Проведенное исследование позволило установить, что выявление в пункционном материале повышенной экспрессии Galectin-3 ( $\geq 46,7\%$ ) методом ПФЦ у пациентов с фолликулярными неоплазиями с высокой вероятностью позволяет заподозрить ВДРЩЖ, что может потребовать выполнения тиреоидэктомии даже при фолликулярной опухоли, локализующейся в одной доле. Напротив, низкая экспрессия данного маркера указывает на доброкачественный процесс в ЩЖ и позволяет планировать органосохраняющий объем оперативного вмешательства. Дооперационное определение методом ПЦР BRAF-положительного статуса пациента подтверждает наличие агрессивной формы ВДРЩЖ, склонной к инвазивному и мультицентричному росту, экстракапсулярному распространению и раннему метастазированию опухоли, что требует выполнения тиреоидэктомии и профилактической лимфаденэктомии даже при микрокарциномах. При этом отсутствие данной мутации указывает на возможность выполнения гемитиреоидэктомии по общепризнанным показаниям. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5; 10].

Согласно современным подходам, больным, которые перенесли радикальное оперативное вмешательство по поводу ВДРЩЖ, и относящимся к группе высокого и умеренного риска рецидива заболевания согласно международной системе послеоперационной стратификации рисков, показано проведение РЙТ и супрессивной гормональной терапии. РЙТ позволяет ликвидировать

остатки ткани ЩЖ и метастатические очаги опухоли, накапливающие радиоактивный йод [15]. Но в некоторых случаях данный метод лечения становится неэффективным, что чаще всего связано с понижением уровня мембранной экспрессии трансмембранного белка NIS, участвующего в активном транспорте иона йода, и, как следствие, способности к захвату его радиоактивной формы [9]. Полученные на дооперационном этапе данные о снижении активности NIS требуют более агрессивного подхода при хирургическом лечении больных ВДРЩЖ ввиду ожидания неэффективности РЙТ [12]. В нашем исследовании доказана целесообразность оценки методом ПФЦ мембранной экспрессии NIS у пациентов с фолликулярными неоплазиями и цитологически подтвержденным РЩЖ, уровень которой менее 1,8% позволяет обосновать более агрессивную хирургическую тактику — выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией.

Таким образом, применение новых молекулярно-генетических методов исследования в лечебно-диагностическом алгоритме у больных новообразованиями щитовидной железы позволяет более точно оценить характер патологических изменений в ЩЖ на основе изучения генетических механизмов канцерогенеза и выбрать наиболее оптимальную персонализированную тактику хирургического лечения.

#### ВЫВОДЫ

1. Дооперационное выявление значений экспрессии Galectin-3 выше и ниже 47,6% методом ПФЦ в пункционном материале фолликулярных неоплазий позволяет прогнозировать наличие у больного аденомы или РЩЖ с точностью до 91,7%.
2. Выявление мутации V600E гена BRAF методом ПЦР в пункционном материале опухолей с вероятностью до 97,1% указывает на наличие у больного папиллярной карциномы с более агрессивным течением, требующей выполнения оперативного вмешательства радикального объема — тиреоидэктомии с профилактической центральной лимфаденэктомией. BRAF-статус больных фолликулярным РЩЖ и доброкачественными узловыми образованиями является отрицательным.
3. Уровень экспрессии NIS более 1,8% позволяет спрогнозировать эффективность послеоперационной РЙТ, а менее 1,8% — отсутствие ее лечебного эффекта, что требует выполнения профилактической лимфаденэктомии у всех больных, нуждающихся в тиреоидэктомии.

4. Применение оптимизированного лечебно-диагностического алгоритма с учетом новых молекулярно-генетических методов исследования способствует более точной оценке характера патологического процесса в ЩЖ и выбору наиболее оптимальной персонализированной тактики хирургического лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрашитова А. Т., Панова Т. Н., Дьякова О. Н., Джувалыков С. Г., Теплый Д. Л. Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(3):139–148.
2. Sanabria A., Kowalski L. P., Shah J. P., Nixon I. J., Angelos P., Williams M. D., Rinaldo A., Ferlito A. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40(4):855–866. doi:10.1002/hed.25029.
3. 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.
4. 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.
5. Лукьянов С. А., Сергейко С. В., Титов С. Е., Веряскина Ю. А. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Новости хирургии*. 2020;28(3):284–289. doi:10.18484/2305-0047.2020.3.284.
6. Knyazeva M., Korobkina E., Karizky A., Sorokin M., Buzdin A., Vorobyev S., Malek A. Reciprocal Dysregulation of MiR-146b and MiR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):5950. doi:10.3390/ijms21175950.
7. Titov S. E., Kozorezova E. S., Demenkov P. S., Veryaskina Y. A., Kuznetsova I. V., Vorobyev S. L., Chernikov R. A., Sleptsov I. V., Timofeeva N. I., Ivanov M. K. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):237. doi:10.3390/cancers13020237.
8. Zhang M., Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. *Arch Pathol*

Lab Med. 2016;140(12):1338–1344. doi: 10.5858/arpa.2016-0100-RA.

9. Tavares C., Coelho M. J., Eloy C., Melo M., da Rocha A.G., Pestana A., Batista R., Ferreira L.B., Rios E., Selmi-Ruby S., Cavadas B., Pereira L., Sobrinho Simões M., Soares P. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect.* 2018;7(1):78–90. doi:10.1530/EC-17-0302.

10. Vuong H. G., Altibi A. M., Duong U. N., Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87:411–417. doi:10.1111/cen.13413.

11. Yip L., Sosa J. A. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Surg.* 2016;151(7):663–670. doi:10.1001/jamasurg.2016.0825.

12. De Moraes R. M., Sobrinho A. B., de Souza Silva C. M., de Oliveira J. R., da Silva I. C., de Toledo Nóbrega O. The Role of the NIS (SLC5A5) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:9128754. doi:10.1155/2018/9128754.

13. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;11(27):1341–1346. doi:10.1089/thy.2017.0500.

14. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A., Jarzab B., Musholt T.J., Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding thyroid nodule molecular fineneedle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017;6(3):115–129. doi:10.1159/000468519.

15. 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):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

## REFERENCES

1. Abdrashitova A.T., Panova T.N., Diakova O.N., Dzhupalakov S.G., Tyoplyi D.L. Approaches to early diagnosis of thyroid cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018;25(3):139–148. (In Russ).

2. Sanabria A., Kowalski L. P., Shah J. P., Nixon I. J., Angelos P., Williams M. D., Rinaldo A., Ferlito A. Growing incidence of thyroid carcinoma in

recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck.* 2017;40(4):855–866. doi:10.1002/hed.25029.

3. 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).

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

5. Lukyanov S. A., Sergiyko S. V., Titov S. E., Veryaskina Yu. A. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *News of surgery.* 2020;28(3):284–289. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2020.3.284.

6. Knyazeva M., Korobkina E., Karizky A., Sorokin M., Buzdin A., Vorobyev S., Malek A. Reciprocal Dysregulation of MiR-146b and MiR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):5950. doi:10.3390/ijms21175950.

7. Titov S. E., Kozorezova E. S., Demenkov P. S., Veryaskina Y. A., Kuznetsova I. V., Vorobyev S. L., Chernikov R. A., Sleptsov I. V., Timofeeva N. I., Ivanov M. K. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):237. doi:10.3390/cancers13020237.

8. Zhang M., Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1338–1344. doi: 10.5858/arpa.2016-0100-RA.

9. Tavares C., Coelho M. J., Eloy C., Melo M., da Rocha A.G., Pestana A., Batista R., Ferreira L.B., Rios E., Selmi-Ruby S., Cavadas B., Pereira L., Sobrinho Simões M., Soares P. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect.* 2018;7(1):78–90. doi:10.1530/EC-17-0302.

10. Vuong H. G., Altibi A. M., Duong U. N., Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87:411–417. doi:10.1111/cen.13413.

11. Yip L., Sosa J. A. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Surg.* 2016;151(7):663–670. doi:10.1001/jamasurg.2016.0825.

12. De Moraes R. M., Sobrinho A. B., de Souza Silva C. M., de Oliveira J. R., da Silva I. C., de Toledo Nóbrega O. The Role of the NIS (SLC5A5) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic

Review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:9128754. doi:10.1155/2018/9128754.

13. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;11(27):1341–1346. doi:10.1089/thy.2017.0500.

14. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A., Jarzab B., Musholt T.J., Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding thyroid nodule molecular fine needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017;6(3):115–129. doi:10.1159/000468519.

15. 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):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

## ОБОСНОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Ромашченко П. Н.<sup>1</sup>, Фомин Н. Ф.<sup>1</sup>, Вшивцев Д. О.<sup>1</sup>, Майстренко Н. А.<sup>1</sup>, Криволапов Д. С.<sup>1</sup>,  
Малеев Ю. В.<sup>2</sup>, Прядко А. С.<sup>1,3</sup>, Старчик Д. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, улица Клиническая 6, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>2</sup>БПОУ ВО «Воронежский базовый медицинский колледж», 394055, улица Космонавтов 46, Воронеж, Россия.

<sup>3</sup>ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, проспект Луначарского 45 корпус 2, литер А, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>4</sup>Кафедра морфологии человека, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Пискаревский проспект 47, Санкт-Петербург, Россия.

**Для корреспонденции:** Вшивцев Дмитрий Олегович, старший ординатор хирургического (эндокринологического) отделения кафедры факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, email: dvo\_vsh@mail.ru

**For correspondence:** Dmitry O. Vshivtsev, Department of Faculty Surgery, Kirov Military Medical Academy, e-mail: dvo\_vsh@mail.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Fomin N. F., <http://orcid.org/0000-0001-8474-5621>

Vshivtsev D. O., <http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>

Maistrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Krivolapov D. S., <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>

Maleev Yu. V., <http://orcid.org/0000-0001-9326-4010>

Pryadko A. S., <http://orcid.org/0000-0002-7848-6704>

Starchik D. A., <http://orcid.org/0000-0001-9535-4503>

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Исходя из особенностей топографо-анатомического строения подъязычной области шеи обосновать выбор наиболее рациональных минимально инвазивных методик паратиреоидэктомии в условиях комплексного подхода к обследованию и лечению пациентов с патологией ОЩЖ. Материал и методы: исследование проведено в два этапа – топографо-анатомического и клинического. Топографо-анатомический этап реализован на 2-х уровнях: 1) на анатомическом материале, включавшем 15 человеческих трупов; 2) на пластированных поперечных распилах шеи (n=44) человеческих трупов. В ходе клинического этапа изучены результаты обследования и лечения 53 больных гиперпаратиреозом, которые были прооперированы с применением следующих: паратиреоидэктомии из традиционного доступа (n=18/34%); минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (n=32/60%) и эндоскопической (трансоральной) (n=3/6%). Результаты: анализ данных топографо-анатомического этапа позволил обосновать выбор минимально инвазивного эндоскопически-ассистированного доступа к околощитовидным железам как наиболее рационального и безопасного. Применение методики MIVAP показало ее эффективность в сравнении с традиционной паратиреоидэктомией, которая проявляется снижением частоты специфических осложнений операции с 16,7% до 6,3% при незначительном увеличении времени выполнения оперативного вмешательства с 42,8±15,7 до 64,4±23,5 мин и сохранении средней продолжительности стационарного лечения после операции на уровне 3,4±0,6 дней. Заключение: минимально инвазивную эндоскопически-ассистированную паратиреоидэктомию можно считать наиболее рациональной методикой паратиреоидэктомии. Применение данной методики с осуществлением латерализации доли щитовидной железы, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов, а также использование интраоперационного нейромониторинга и паратиреоидмониторинга 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; хирургия околощитовидных желез; гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; минимально инвазивная паратиреоидэктомия.

### RATIONALE OF MINIMALLY INVASIVE PARATHYROID SURGERY

Romashchenko P. N.<sup>1</sup>, Fomin N. F.<sup>1</sup>, Vshivtsev D. O.<sup>1</sup>, Maistrenko N. A.<sup>1</sup>, Krivolapov D. S.<sup>1</sup>, Maleev Yu. V.<sup>2</sup>,  
Pryadko A. S.<sup>3</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

Goal: to determine the most rational minimally invasive parathyroidectomy techniques based on topographic anatomical features of the neck. Material and methods: the study design consisted of two stages. The topographic-anatomical stage had been carried out at 2 levels: 1) on anatomical material including 15 human corpses; 2) on plastified cross cuts of the neck (n = 44) of human corpses. During the clinical stage, the results of the treatment of 53 patients with hyperparathyroidism who were operated with the use of traditional minimally invasive videoassisted and transoral methods were studied. Results: the anatomical study allowed to rationalize of minimally invasive videoassisted parathyroidectomy as the most efficient and safe. Implementation of this access had shown its efficiency as the frequency of specific postoperative complications from 16.7% to 6.3% with permissible increase of the operation time from 42.8±15.7 to 64.4±23.5 minutes and maintaining the average duration of the postoperative treatment on the 3.4±0.6 days compared with the traditional method. Conclusion: minimally invasive videoassisted parathyroidectomy with the implementation of lateralization lobe of the thyroid, preservation of the upper and lower thyroid vessels, and also the use of intraoperative neuromonitoring and parathyroid monitoring can improve the results of surgical treatment, reduce the amount postoperative complications, frequency of persistence and recurrence of diseases, improve the quality of life of patients.

**Keywords: anatomy of the anterior neck region; surgical anatomy of the parathyroids; parathyroid surgery; hyperparathyroidism; parathyroidectomy; minimally invasive parathyroidectomy.**

Ведение. Заболевания околощитовидных желез (ОЩЖ) занимают третье место в структуре эндокринной патологии и уступают только сахарному диабету и узловым образованиям щитовидной железы (ЩЖ) [1]. При этом единственным радикальным методом лечения первичного (ПГПТ) и третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ), а также рака ОЩЖ является хирургическое вмешательство, при условии полноценного удаления всей пораженной паратиреоидной ткани [2; 3].

Несмотря на имеющиеся сегодня возможности точной дооперационной топической диагностики и интраоперационной фотодинамической визуализации паратиром, ключевым фактором, определяющим окончательный исход оперативного вмешательства, остается доскональное знание типовой и вариантной хирургической анатомии передней области шеи и эмбриогенеза ОЩЖ [4; 5].

Большое количество описанных в мировой литературе хирургических доступов и методик выполнения паратиреоидэктомии лишь подчеркивает отсутствие единого аргументированного стандарта оперативного лечения патологии ОЩЖ.

Традиционный хирургический доступ воротниковым разрезом по Кохеру–Микуличу обеспечивает оптимальный обзор операционной раны и облегчает поиск аденом ОЩЖ и их мобилизацию, однако, среди всех применяющихся на сегодняшний день доступов он является наиболее травматичным и сопровождается неудовлетворительным косметическим результатом и продолжительным периодом послеоперационной реабилитации.

Внедрение минимально инвазивных методик, в том числе и эндовидеохирургических, для оперативных вмешательств на ОЩЖ позволило улучшить результаты лечения гиперпаратиреоза. Тем не менее, представленные различными авторами данные о миниинвазивных доступах и

технических особенностях паратиреоидэктомии не достаточно аргументированы с анатомических позиций и не учитывают особенностей вариантного расположения и синтопии ОЩЖ [6-11].

Исходя из этого, нами предположена возможность применения методики Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy (MIVAP) с латерализацией доли щитовидной железы без пересечения нижних и верхних щитовидных сосудов в качестве альтернативы традиционной операции из шейного доступа по Кохеру. Однако, отсутствие единого обоснованного мнения о показаниях к выполнению миниинвазивной паратиреоидэктомии, а также вариантов ее выполнения, требует изучения вопросов топографо-анатомического обоснования рациональных доступов и техники хирургических вмешательств на ОЩЖ.

Цель работы. Исходя из особенностей топографо-анатомического строения подъязычной области шеи обосновать выбор наиболее рациональных минимально инвазивных методик паратиреоидэктомии в условиях комплексного подхода к обследованию и лечению пациентов с патологией ОЩЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в два последовательных этапа. Первый этап – топографо-анатомический, реализован на двух уровнях: 1) на трупах людей (n=15, в том числе, мужских – 6, женских – 9), умерших в возрасте от 27 до 78 лет от заболеваний, не связанных с патологией органов шеи, предоставленных кафедрой оперативной хирургии (с топографической анатомией) ФГБОВУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ; 2) на пластированных распилах шеи (n=44) четырех трупов людей с тремя крайними типами телосложения предоставленных Д.А. Старчиком. На первом уровне исследования

выполняли послойное препарирование передней области шеи, оценивали топографию возвратного гортанного нерва (ВГН), ЩЖ и ОЩЖ, их вариантную анатомию, синтопию и кровоснабжение, а также определяли наиболее безопасный и удобный способ мобилизации доли ЩЖ для поиска паратиром и, при необходимости, выполнения полноценной двухсторонней ревизии шеи. На втором уровне исследования изучали зоны и направления наиболее короткого и безопасного пути к привисцеральному пространству и ОЩЖ.

В ходе второго, клинического, этапа исследования изучены результаты обследования и хирургического лечения больных (n=53) ПГПТ (52) и ТГПТ (1). Комплексное предоперационное обследование пациентов производили в соответствии с требованиями клинических рекомендаций и международных протоколов. Для уточнения диагноза выполняли стандартный набор лабораторных исследований. С целью топической диагностики аденом ОЩЖ применяли сочетание УЗИ шеи и динамической скинтиграфии ОЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом [2; 3; 5; 6; 12].

В зависимости от характера заболевания, количества, локализации и размеров аденом ОЩЖ хирургические вмешательства выполнены с применением следующих методик: традиционной с воротниковым разрезом по Кохеру-Микуличу (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 сопутствующей патологии, полу и возрасту. 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. Данные, полученные на топографо-анатомическом этапе 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 последующие этапы паратиреоидэктомии производили по общепринятым методикам с применением стандартных наборов хирургических инструментов и прецизионным использованием биполярной коагуляции энергетических установок «ERBE» «LigaSure», а также гармонического скальпеля [6-9; 12]. При этом белую линию рассекали в вертикальном направлении без пересечения подъязычных мышц. Дальнейшую диссекцию тканей осуществляли в эмбриональном слое, соответствующем пространству между собствен-

ной 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 оперативных приемов. Для упрощения поиска возвратных и верхних гортанных нервов, а также профилактики послеоперационного пареза гортани в ходе всех оперативных вмешательств применяли оборудование для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) «NIM-Neuro® 3.0» [6]. В целях визуализации паратиром и здоровых ОЩЖ в операционной ране у 9 больных операция выполнена в условиях интраоперационной фотодинамической диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) [13]. Поиск ОЩЖ осуществляли с использованием источника поляризованного света в синем спектре (фонарик) с длиной волны 385-440 нм, направленного в рану. Для контроля радикальности паратиреоидэктомии интраоперационно после удаления аденомы ОЩЖ оценивали уровень паратгормона. Всем больным в послеоперационном периоде в целях профилактики гипокальциемии назначались препараты кальция и активные метаболиты витамина D.

При анализе результатов лечения оценивали объем и время оперативного вмешательства, наличие и интенсивность флуоресцентного свечения паратиром, здоровых ОЩЖ и окружающих органов и тканей, характер и количество осложнений операции, в том числе, связанных с применением 5-АЛК, наличие случаев персистенции и рецидива гиперпаратиреоза, продолжительность госпитализации.

Статистическую обработку полученных в исследовании количественных данных проводили с помощью программы STATISTICA for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США). Определяли числовые характеристики показателя и традиционные показатели описательной статистики. В работе использованы следующие критерии: Шапиро-Уилка или Шапиро-Франсия, t-критерий Стьюдента и критерий U Манна-Уитни, непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона, при этом достоверным считали различие при  $p < 0,05$ . Общепринятые физические величины и размеры обозначали с использованием единиц СИ.

Результаты. В ходе послойного препарирования шеи 15 трупов всего выявлено 59 ОЩЖ.

В большинстве случаев (80%) обнаружено по 4 ОЩЖ, прилегавших к заднемедиальной поверхности долей ЩЖ по 2 с обеих сторон. В двух наблюдениях выявлено 3 ОЩЖ, в одном – 5. Установлено, что верхние ОЩЖ имели продолговатую форму, а нижние – преимущественно округлую, что возможно использовать в качестве ориентира при интраоперационном поиске ОЩЖ и дифференциации их от лимфатических узлов, жировой ткани и aberrантных долей ЩЖ. Также выявлена зависимость расположения ОЩЖ от уровня по высоте: более низкое их положение сопровождалось большим удалением от срединной линии и меньшей глубиной относительно кожи. Каждая ОЩЖ имела собственную четко выраженную фасциальную и жировую капсулу. При этом, различия в форме и размерах между правыми и левыми ОЩЖ, половые и конституциональные особенности их топографии были статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

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, чаще на задней поверхности ЩЖ.

Оценка особенностей кровоснабжения ОЩЖ позволила установить, что во всех наблюдениях каждая ОЩЖ питалась только одним сосудом, которые в 47 (79,7%) случаях исходили из нижней щитовидной артерии (НЩА), в 11 (18,6%) являлись ветвью верхней щитовидной артерии (ВЩА). В 1 (1,7%) ОЩЖ питались из сосудистой сети артерий ЩЖ, расположенной под ее собственной капсулой. Венозный отток от ОЩЖ был представлен двумя вариантами: в 10 (66,7%) наблюдений через собственную венозную сеть ЩЖ, в 5 (33,3%) – через вены ЩЖ. При этом, статистически значимой зависимости особенностей кровоснабжения и венозного оттока от пола и типа телосложения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При изучении распилов шеи определены зоны с наименьшей толщиной массива тканей, включающие только фасции и минимальное количество мышц: срединная линия шеи и линия, проходящая в проекции переднего края *m. sternocleidomastoideus* с учетом ее отведения в латеральную сторону. Через указанные зоны построены направления хирургических доступов, характеризующихся минимальным массивом разделяемых тканей, отсутствием необходимости в пересечении подподъязычных мышц шеи и проходящие в стороне от крупных сосудов и нервов вне зависимости от типа телосложения. Исходя из полученных данных установлено, что наиболее обоснованными и безопасными с анатомической точки зрения являются срединный и боковой шейные миниинвазивные доступы к ОЩЖ.

Комплексный анализ топографо-анатомических данных позволил установить, что мобилизация доли ЩЖ по латеральной поверхности (латерализация) при паратиреоидэктомии из срединного минидоступа без пересечения верхних и нижних щитовидных сосудов обеспечивает обзор операционного поля достаточный для полноценной, в том числе, двусторонней ревизии ОЩЖ, снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) при сохраненном кровоснабжении ЩЖ и здоровой ОЩЖ на стороне удаленной аденомы.

Топографо-анатомический этап исследования позволил установить, что наиболее обоснованными с анатомической точки зрения хирургическими доступами являются передний и боковой миниинвазивные интрацервикальные доступы, исключающие формирование протяженных хирургических тоннелей в подкожной жировой клетчатке. При этом, передний минимально инвазивный доступ предусматривает возможность проводить двухстороннюю ревизию шеи. В меньшей степени данным параметрам соответствует трансвестибулярная эндоскопическая методика ТОЕРВА, которая подразумевает формирование доступа с постановкой трех троакаров (одного оптического для эндоскопа и двух для рабочих инструментов) в преддверии рта с последующем отсепаровыванием кожно-мышечного лоскута и созданием рабочего пространства под подкожной мышцей. При этом, доступ к *spatium previscerale* (через белую линию шеи) и остальные этапы операции идентичны таковым при паратиреоидэктомии по методике MIVAR.

На клиническом этапе исследования проведено комплексное дооперационное обследование больных. Диагноз ТГПТ установили у 1 больного, ПГПТ – у 52. При этом мягкую форму ПГПТ диагностировали у 15 (28,8%) пациентов, манифестную – у 37 (71,2%). Среди мягких форм малосимптомную выявили у 13 (86,7%) больных, асимптомную – у 2 (13,3%). Манифестный гиперпаратиреоз в костной форме диагностировали у 13 (35,2%) пациентов, в висцеральной – у 9 (24,3%), в смешанной – у 15 (40,5%).

При оценке результатов дооперационной топической диагностики одиночную аденому ОЩЖ выявили у 44 (83%) больных, две – у 8 (15,1%), три – у 1 (1,9%). Эктопированное расположение паратиром выявили у 3 (5,7%) пациентов у которых установлено частично загрудинное, ретроэзофагеальное положение аденомы ОЩЖ, а также по передней поверхности верхнего полюса правой доли ЩЖ.

Анализ объема оперативных вмешательств показал, что у 28 (52,8%) пациентов произведена селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ), у 17

(32,1%) - унilaterальная ПТЭ (удаление двух ОЩЖ на одной стороне), у 8 (15,1%) - двусторонняя ревизия шеи с билатеральной ПТЭ. При этом, у 45 (84,9%) больных удалена одна паратиреома, у 7 (13,2%) – две, у 1 пациента с ТГПТ – три, что соответствовало данным дооперационной топической диагностики. В ходе паратиреоидэктомии верхние и нижние щитовидные сосуды были сохранены у 32 (60,4%) больных. Пересечение нижних сосудов ЩЖ выполнено у 2 (3,8%) пациентов с эктопированным расположением аденом ОЩЖ. Конверсия эндоскопически-ассистированного доступа на традиционный потребовалась у 2 (6,2%) больных в связи с повышенной кровоточивостью тканей, затрудняющей визуализацию паратиреома.

В ходе оценки средней продолжительности оперативных вмешательств установлено, что длительность операций с использованием традиционной методики составила  $42,8 \pm 15,7$  минут, эндоскопически-ассистированной (MIVAR) –  $64,4 \pm 23,5$ , эндоскопической (TOERVA) –  $90 \pm 32,7$  ( $p < 0,01$ ).

Анализ выполнения паратиреономониторинга с 5-АЛК позволил установить, что флуоресцентное свечение ОЩЖ (участки ярко-розового цвета) наблюдалось в 7 (77,8%) случаях ПГПТ и у пациента с ТГПТ (11,1%). В ходе субъективной оценки результатов применения методики отмечено, что флуоресценция паратиреома значительно интенсивнее, чем здоровых ОЩЖ, при ее отсутствии у окружающих органов и тканей.

Интраоперационное применение ИОНМ позволило визуализировать ВГН на различном уровне на стороне вмешательства у 41 (77,4%) больных, с обеих сторон – у 8 (15,1%). У 4 (7,5%) больных ВГН не был визуализирован ввиду особенностей расположения ОЩЖ (значительно латеральнее трахеопищеводной борозды ( $n=3$ ) и на передней поверхности доли ЩЖ ( $n=1$ ). Ослабления сигнала или его потери после удаления паратиреома не зафиксировано.

Анализ результатов определения уровня паратгормона, оцененного через 10-15 минут после удаления аденомы ОЩЖ, показал, что у всех больных достигнуто его снижение более чем на 50% от исходных значений, что позволило подтвердить радикальность выполненного вмешательства и завершить операцию.

По данным гистологического исследования операционного материала, подтверждено наличие аденом ОЩЖ у всех прооперированных больных.

Анализ результатов хирургического лечения позволил установить, что в раннем послеоперационном периоде осложнения зафиксированы у 7 (13,2%) больных. У пациентов, прооперированных по традиционной методике: двухсторонний парез гортани диагностирован у 1 больного, од-

носторонний – у 1 и гипокальциемия – у 1. После паратиреоидэктомии по методике MIVAR у 2 больных выявлена гипокальциемия. После операции по методике TOERVA: односторонний парез гортани у 1 пациента и гипокальциемия – у 1. В результате применения 5-АЛК в послеоперационном периоде у 1 больного развилась фототоксическая реакция как следствие фотосенсибилизирующих свойств препарата. Все осложнения носили транзиторный характер. Случаев рецидива и персистенции гиперпаратиреоза не выявлено.

Продолжительность стационарного лечения не зависела от применяемой методики операции ( $p > 0,05$ ) и в среднем составила  $3,4 \pm 0,6$  дней.

Таким образом, внедрение современной эндовидеохирургической техники при эндоскопических и эндоскопически-ассистированных вмешательствах в значительной степени улучшает визуализацию ОЩЖ, мелких сосудов и ВГН. При этом, применение методики MIVAR показало ее эффективность в сравнении с традиционной паратиреоидэктомией, которая проявляется снижением частоты специфических осложнений операции с 16,7% до 6,3% при недостоверном увеличении времени выполнения оперативного вмешательства с  $42,8 \pm 15,7$  до  $64,4 \pm 23,5$  мин без увеличения средней продолжительности стационарного лечения после выполненного оперативного вмешательства. В то же время, небольшой опыт выполнения паратиреоидэктомий по методике TOERVA показал ее значительную техническую сложность, которая привела к увеличению продолжительности операции и развитию осложнений у 2 из 3 прооперированных больных. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать методику MIVAR как безопасную и наиболее обоснованную с топографо-анатомических позиций, она может применяться вне зависимости от типа телосложения и антропометрических особенностей шеи. В свою очередь, методика TOERVA требует ее дальнейшего изучения и обоснования целесообразности применения в клинической практике у больных гиперпаратиреозом.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития хирургии ОЩЖ различными авторами предложен большой спектр миниинвазивных методик паратиреоидэктомии. Исходя из литературных данных, экстрацервикальные эндовидеохирургические доступы, несмотря на лучшие косметические результаты, заключающиеся в отсутствии послеоперационного рубца на видимых частях тела, подразумевают обширную по площади диссекцию тканей во время формирования хирургических тоннелей и приводят к нерациональному и неоправданному увеличению времени операции. После паратиреоидэк-

томий из бокового доступа формируются ассиметричные рубцы на передней поверхности шеи, что менее эстетично, чем большие рубцы после традиционной операции. При этом недифференцированное применение большинства методик приводит к высокому уровню специфических и неспецифических послеоперационных осложнений, особенно в период освоения наиболее сложных из них [5-8]. Немаловажную роль играет и способ формирования операционной полости. Создание рабочего пространства путем инсуффляции углекислого газа технически проще и обеспечивает лучший оперативный обзор, по сравнению с механическим лифтингом, однако может сопровождаться осложнениями, обусловленными, как нахождением газа и его давлением, так и связанными с влиянием CO<sub>2</sub> на организм. К таким осложнениям относятся гиперкапния, ацидоз, усиление симпатической стимуляции, эмфиземы различной протяженности и локализации, газовая эмболия [6; 14].

В то же время, анализ результатов проведенного нами исследования 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 разреза на передней поверхности шеи обеспечивает достаточный доступ к ОЩЖ и окружающим анатомическим структурам, а его срединное расположение позволяет проводить как селективную паратиреоидэктомию, так и двухстороннюю ревизию шеи. Наименьшая травматичность операции при этом достигается строгим выполнением послойной диссекции фасций без пересечения мышц шеи и отсепаровывания обширных лоскутов кожи и подкожной жировой клетчатки. 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 [5-7; 10; 15].

Таким образом, анализ данных топографо-анатомической и клинической части исследования позволил выявить преимущества методики MIVAP с латерализацией доли ЩЖ без пересечения верхних и нижних щитовидных сосудов при условии соблюдения всех элементов полноценного комплексного дооперационного обследования больных. Установлено, что в результате применения предлагаемого нами подхода удалось снизить количество послеоперационных осложнений и уменьшить время хирургического вмешательства по сравнению с традиционным хирургическим вмешательством и экстрацервикальными эндоскопическими доступами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе исследования типовые особенности позволяют считать MIVAP наиболее рациональной методикой паратиреоидэктомии. С использованием данного хирургического доступа возможно выполнять как селективные операции, так и двухстороннюю ревизию шеи при сохранении радикальности оперативного вмешательства и полноценного кровоснабжения долей ЩЖ, минимальной операционной травмы, наилучшей визуализации анатомических структур и превосходном косметическом результате. При этом, ключевым фактором, определяющим исход хирургического лечения гиперпаратиреоза является сочетание тщательной дооперационной топической диагностики паратиреом с применением двух и более визуализирующих методик, точного знания особенностей анатомического строения передней области шеи и опыта хирургической бригады. Применение методики MIVAP с осуществлением латерализации доли щитовидной железы, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов, а также использование интраоперационного нейромониторинга и паратиреомониторинга 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., 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. doi: 10.14341/probl20115733-10
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Воронкова И. А., Липатенкова 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.
3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R., Silverberg S. J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J. T., Jr. 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. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(12):4225-4232. doi:10.1007/s00405-017-4776-4.
6. Ромащенко П. Н., Фомин Н. Ф., Майстренко Н. А., Малеев Ю. В., Криволапов Д. С., Прядко А. С., Вшивцев Д. О., Старчик Д. А. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(2):155-164. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-155-164
7. Russell J.O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet 3rd 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Wilhelm S. M., Wang T. S., Ruan D.T. 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.
13. 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.
14. Bellantone R., Lombardi C.P., Rubino F., Perilli V., Sollazzi L., Mastroianni G., Gagner M. Arterial PCO2 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.
15. Малеев Ю. В., Ромащенко П. Н., Фомин Н. Ф., Черных А. В., Криволапов Д. С., Вшивцев Д. О., Голованов Д. Н. Симуляционная модель оперативных вмешательств с учетом новых топографо-анатомических данных шеи. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(2):124-132. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-124-132

## REFERENCE

1. 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.). doi: 10.14341/probl20115733-10
2. 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.). doi:10.14341/probl201662640-77
3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R., Silverberg S. J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J. T., Jr. 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. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(12):4225-4232. doi:10.1007/s00405-017-4776-4.
6. Romashchenko P. N., Fomin N.F., Ma istrenko N. A., Maleev Yu. V., Krivolapov D. S., Pryadko A. S., Vshivtsev D. O., Starchik D. A. Clinical and anatomical rationale of minimally invasive parathyroid surgery. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2020;23(2):155-164. (In Russ.). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-155-164
7. Russell J.O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet 3rd 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Maleev Yu. V., Romashchenko P. N., Fomin N. F., Chernykh A. V., Krivolapov D. S., Vshivtsev D. O., Golovanov D. N. Simulation model of operational interventions taking into account new neck topographic-anatomical data. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2020;23(2):124-132. (In Russ.) doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-124-132

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ромашенко П. Н., Лысанюк М. В., Майстренко Н. А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 6, Россия

**Для корреспонденции:** Лысанюк Максим Викторович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: lysanjuk-maksim@mail.ru

**For correspondence:** Maxim V. Lysanyuk, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, e-mail: lysanjuk-maksim@mail.ru

### Information about authors:

Romashchenko P. N., <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

Lysanyuk M. V., <http://orcid.org/0000-0003-3673-5562>

Maystrenko N. A., <http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

### РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) представляют редкую группу новообразований, исходы лечения которых недостаточно изучены. Цель исследования: оценить результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Материалы и методы. Изучены результаты лечения 125 больных НЭО ПЖ. Женщин было 88 (70,4%), средний возраст – 51,6±2,5 лет. Нефункционирующие опухоли выявлены у 61 (48,8%) пациента, инсулиномы – у 47 (37,6%), гастриномы – у 11 (8,8%), опухоли с карциноидным синдромом – у 3 (2,4%), випома – у 2 (1,6%), глюкагонома – у 1 (0,8%). Результаты. НЭО ПЖ были локализованными (I-II стадия) у 78 (62,4%), местнораспространенными (III стадия) – у 12 (9,6%), генерализованными (IV стадия) – у 35 (28%). Опухоли Grade-1 выявлены у 64 (51,2%), Grade-2 – у 48 (38,4%), Grade-3 – у 8 (6,4%), нейроэндокринные карциномы (НЭК) – у 5 (4%). Радикальное хирургическое лечение у больных локализованными и местнораспространенными опухолями проведено в 93,8% и 83,3% случаев соответственно, послеоперационные осложнения диагностированы у 58,9% и 40% оперированных (p=0,311). В группе пациентов с генерализованными опухолями комбинированное лечение предпринято у 11 (31,4%), лекарственное лечение – у 24 (68,6%). Осложнения после циторедуктивного удаления первичной опухоли и метастатических очагов выявлены у 50% оперированных, удаления первичной опухоли – у 57,1% (p=0,825). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость общей когорты больных НЭО ПЖ составила 79,9%. Выявлены достоверные отличия опухоль-специфической выживаемости пациентов с различной распространенностью онкологического поражения (p<0,001), степенью злокачественности (p<0,001), функциональным типом опухолей (p=0,045). Выводы. НЭО ПЖ представляют гетерогенную группу новообразований с различным клиническим течением. Хирургический метод обеспечивает наилучшую 5-летнюю опухоль-специфическую выживаемость больных на всех стадиях онкологического процесса.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль; нейроэндокринная карцинома; поджелудочная железа; хирургическое лечение; резекция поджелудочной железы; энуклеация опухоли; послеоперационная панкреатическая фистула.

## ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

Romashchenko P. N., Lysanyuk M. V., Maystrenko N. A.

S.M. Kirov Military medical academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

### SUMMARY

Neuroendocrine tumors of the pancreas (pNET) are a rare group of neoplasms, the treatment outcomes of which are insufficiently studied. Objective: to evaluate the results of treatment of patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Materials and methods. The results of treatment of 125 patients with pNET were studied. There were 88 women (70.4%), the average age was 51.6±2.5 years. Non-functioning tumors were detected in 61 (48.8%) patients, insulinomas – in 47 (37.6%), gastrinomas – in 11 (8.8%), tumors with carcinoid syndrome – in 3 (2.4%), vipoma – in 2 (1.6%), glucagonoma – in 1 (0.8%). Results. pNET were localized (stage I-II) in 78 (62.4%), locally advanced (stage III) – in 12 (9.6%), generalized (stage IV) – in 35 (28%). Grade-1 tumors were detected in 64 (51.2%), Grade-2 – in 48 (38.4%), Grade-3 – in 8 (6.4%), neuroendocrine carcinomas (NEC) – in 5 (4%). Radical surgical treatment in patients with localized and locally advanced tumors was performed in 93.8% and 83.3% of cases, respectively, postoperative complications were diagnosed in 58.9% and 40% of the operated patients (p=0.311). In the group of patients with generalized tumors, combined treatment was done in 11 (31.4%), drug treatment – in 24 (68.6%). Complications after cytoreductive removal of the primary tumor and metastatic foci were detected in 50% of the operated patients, removal of the primary tumor-in 57.1% (p=0.825). The tumor-specific 5-year survival rate of the total cohort of patients with pNET was 79.9%. There were significant differences in the tumor-specific survival of patients with different prevalence of cancer (p<0.001), degree of malignancy (p<0.001), and functional type of tumors (p=0.045). Conclusions. pNET of the pancreas represent a heterogeneous

group of neoplasms with different clinical course. The surgical method provides the best 5-year tumor-specific survival of patients at all stages of the cancer.

**Key words:** neuroendocrine tumor; neuroendocrine carcinoma; pancreas; surgical treatment; pancreatic resection; tumor enucleation; postoperative pancreatic fistula.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) представляют достаточно редкую группу новообразований, заболеваемость которыми на протяжении последних четырех десятилетий увеличилась в 4,5 раза и составляет в настоящее время 0,84 случая на 100 тыс. населения в год [1]. Среди злокачественных опухолей поджелудочной железы НЭО занимают второе место и выявляются в 4-6% случаев [2]. В структуре нейроэндокринных новообразований различной локализации НЭО ПЖ составляют 7-10% и занимают третье место после опухолей желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы [3]. Несмотря на наличие общих морфологических признаков в виде нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток, НЭО ПЖ являются неоднородной группой новообразований с различной функциональной активностью (нефункционирующие и функционирующие), гистологической дифференцировкой (высоко- и низкодифференцированные) и степенью злокачественного потенциала, которые определяют различное клиническое течение заболевания [4]. Учитывая длительное бессимптомное развитие нефункционирующих НЭО ПЖ, а также схожесть клинических проявлений функционирующих опухолей (инсулинома, гастринома и др.) с другими патологическими состояниями, заболевание у 40-60% больных обнаруживается на стадии генерализации [5]. В отличие от других злокачественных новообразований поджелудочной железы в большинстве случаев НЭО характеризуются более благоприятным прогнозом, в том числе при диссеминированных формах опухолей [6]. В связи с относительно редкой встречаемостью исходы лечения больных различными клинико-морфологическими типами НЭО ПЖ остаются недостаточно изученными, что усложняет выбор лечебной тактики и негативно сказывается на результатах лечения, а также качестве жизни пациентов [7].

Цель исследования: изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 125 больных НЭО ПЖ, находившихся в клинике факультетской хирургии Военно-медицинской академии на протяжении последних 60 лет. Женщин

было 88 (70,4%), средний возраст пациентов составил  $51,6 \pm 2,5$  лет. Опухоли были нефункционирующими в 61 (48,8%) наблюдении, в структуре функционирующих новообразований преобладали инсулиномы – подтверждены в 47 (37,6%) случаях, гастриномы обнаружены в 11 (8,8%) наблюдениях, опухоли с карциноидным синдромом – в 3 (2,4%), випомы – в 2 (1,6%), глюкагонома – в 1 (0,8%). Опухоли локализовались в головке поджелудочной железы у 46 (36,8%) пациентов, теле – у 40 (32,0%), хвосте – у 30 (24,0%), занимали более одного отдела органа – у 9 (7,2%).

Диагностика НЭО ПЖ включала изучение клинических проявлений, лабораторную оценку уровня нейроэндокринных (хромогранин-А, нейронспецифическая эналаза, инсулин, гастрин, серотонин, 5-ГИУК) и эпителиальных (РЭА, СА19-9) опухолевых маркеров в крови, инструментальное обследование – определяли локализацию опухоли в поджелудочной железе и распространенность онкологического заболевания при помощи лучевых методов диагностики (УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC). Всем пациентам проводили морфологическое (гистологическое, иммуногисто-химическое) изучение опухоли [8]. Клиническую стадию опухоли устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM 8-го пересмотра [9]. Распределение опухолей по степени злокачественного потенциала осуществляли на основании классификации ВОЗ по величине индекса пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67) [10].

Лечебную тактику у больных НЭО ПЖ определяли с учетом онкологической стадии заболевания, степени злокачественности опухоли, соматического состояния пациента в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов (ASA) и шкалой оценки онкологических больных (ECOG). Вид проведенного оперативного вмешательства оценивали в соответствии с полнотой удаления опухолевой ткани: радикальное хирургическое лечение больных локализованными и местно-распространенными НЭО заключалось в удалении опухоли в объеме стандартных резекционных (панкреатодуоденальная и дистальная резекция) и органосберегающих (энуклеация, резекция головки и срединная резекция) вмешательств на поджелудочной железе; циторедуктивное хирургическое лечение больных генерализованными НЭО предполагало удаление первичной опухоли и метастатических

очагов либо только первичной опухоли в случаях обнаружения нерезектабельных отдаленных метастазов.

Непосредственные результаты хирургического лечения определяли на основании изучения особенностей течения послеоперационного периода и развившихся хирургических осложнений, которые стратифицировали в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [11]. Отдаленные результаты лечения оценивали на основании анализа выживаемости пациентов: определяли медиану и общую опухоль-специфическую выживаемость в течении 5 лет после начала лечения, в случаях прогрессирования опухоли после радикального хирургического лечения оценивали безрецидивную выживаемость (БРВ), у больных генерализованными опухолями – выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания на фоне проводимого лечения [12].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 12 для операционной системы Windows фирмы StatSoft (США). В случаях нормального или близкого к нормальному распределению использовали среднее значение с указанием стандартной ошибки ( $\text{mean} \pm \text{SE}$ ), когда распределение отличалось от нормального – применяли медиану с обозначением межквартильного интервала ( $\text{median} [Q25; Q75]$ ). С целью оценки значимости различий количественных показате-

лей использовали непарный t-тест («тест Стьюдента»), а также проводили дисперсионный анализ (ANOVA). Статистическую достоверность различия признаков оценивали с помощью теста Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вулфовица. Различия признаков в выборках считали статистически значимыми в случаях значения показателя достоверности  $p < 0,05$  [13].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что НЭО ПЖ были локализованными (I-II стадия по TNM) у 78 (62,4%) из 125 обследованных, местнораспространенными (III стадия) – у 12 (9,6%), генерализованными (IV стадия) – у 35 (28%). На момент диагностики признаки генерализации наиболее часто выявлялись у пациентов с нефункционирующими опухолями – выявлены у 29 (47,5%) из 61 обследованных. У больных инсулиномой заболевание преимущественно носило локализованный характер – в 44 (93,6%) из 47 случаев, гастриномы были локализованными у 7 (63,3%) из 11 обследованных. Среди пациентов с редкими функционирующими опухолями (випома, глюкагонома) во всех наблюдениях выявлен местнораспространенный опухолевый процесс, в группе больных НЭО ПЖ с карциноидным синдромом локализованное поражение установлено в 2 случаях, генерализованное – в 1. Распределение больных НЭО ПЖ по стадиям заболевания на момент диагностики представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных НЭО ПЖ по стадиям заболевания (n=125)

Тип опухоли	Стадия заболевания по системе TNM			
	I	II	III	IV
Нефункционирующие (n=61)	5	20	7	29
Инсулинома (n=47)	35	9	-	3
Гастронома (n=11)	2	5	2	2
Редкие функционирующие (n=6)	1	1	3	1

При оценке морфологической структуры опухолей определено, что НЭО ПЖ различной степени злокачественности диагностированы у 120 (96%) из 125 пациентов: Grade-1 – у 64 (51,2%), Grade-2 – у 48 (38,4%), Grade-3 – у 8 (6,4%). НЭК ПЖ (при гистологическом исследовании низкая степень дифференцировки опухолей, по данным иммуногистохимии индекс пролиферации Ki-67 > 20%) подтверждены только в 5 (4%) случаях. Среди нефункционирующих НЭО ПЖ (n=61) преобладали опухоли Grade-2 – выявлены в 30 (49,2%) случаях, новообразования Grade-1 и Grade-3 обнаружены в 19 (31,1%) и 7 (11,5%) наблюдениях соответственно. Среди исследованных инсулином (n=47) доминировали новообразования низ-

кой степени злокачественности: опухоли Grade-1 установлены в 39 (83%) случаях, Grade-2 – в 8 (17%). Гастрономы только в 1 из 11 наблюдений были представлены опухолью Grade-3, в оставшихся 10 случаях подтверждены новообразования Grade-1 и Grade-2. Редкие функционирующие НЭО ПЖ включали опухоль Grade-1 в 1 наблюдении, Grade-2 – в 5 случаях. НЭК ПЖ во всех наблюдениях были нефункционирующими.

В ходе определения лечебной тактики у больных НЭО ПЖ основывались на результатах оценки онкологической стадии заболевания, физического статуса пациента, размерах опухоли, степени её злокачественности и функциональной активности. Методом выбора у больных локали-

зованными и местнораспространенными НЭО ПЖ являлось хирургическое лечение, объем которого определяли на основании расположения опухоли в поджелудочной железе. В случае локализованных стадий заболевания при выборе объема оперативного вмешательства также учитывали размеры и функциональную активность опухоли. Всех пациентов с генерализованными формами опухолей рассматривали на онкологическом консилиуме с мультидисциплинарным обсуждением технической возможности и онкологической целесообразности циторедуктивного хирургического лечения в объеме устранения первичной опухоли и метастатических очагов либо только удаления первичной НЭО ПЖ.

Среди больных локализованными НЭО ПЖ (n=78) радикальное хирургическое лечение проведено у 73 (93,8%) из 78 пациентов, симптоматическое – у 1 (1,3%), наблюдение за течением опухолевого процесса осуществляли у 4 (5,1%). В группе нефункционирующих НЭО ПЖ преобладали резекционные вмешательства стандартного объема: ПДР выполнена у 11 пациентов, дистальная резекция – у 6. Средний размер удаленных опухолей в данной группе составил  $40,9 \pm 7,9$  мм (от 18 до 80). Вместе с тем, у 4 больных нефункционирующими опухолями произведены органосохраняющие оперативные вмешательства: атипичная резекция головки – у 3, срединная резекция – у 1. Средний размер удаленных опухолей в данной группе пациентов был достоверно меньше, чем при стандартных

резекционных вмешательствах  $-28,7 \pm 1,6$  мм (от 26 до 30) ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с инсулиномой (n=44), учитывая небольшой размер новообразований ( $15,9 \pm 1,9$  мм: от 10 до 31 мм), преобладающим вариантом хирургического лечения явилась энуклеация опухоли – выполнена в 33 (75%) случаях. В связи с близким расположением инсулиномы к главному панкреатическому протоку и высоким риском его повреждения, резекционные вмешательства предприняты у 11 (25%) больных. Среди пациентов с локализованными формами гастрином (n=7) хирургическое лечение в радикальном объеме проведено у 6: энуклеации опухоли выполнена у 4, дистальная резекция ПЖ – у 2, в том числе в сочетании с энуклеацией опухоли из головки ПЖ – у 1. Во всех случаях оперативное вмешательство на поджелудочной железе у этих больных сочеталось с оперативным пособием на желудке в объеме резекции органа у 3, гастрэктомии – также у 3. Симптоматическое хирургическое лечение в объеме удаления желудка в связи с рецидивирующим течением дуоденальной язвы и неэффективностью консервативной противоязвенной терапии проведено 1 больному, у которого гастринома в ПЖ была обнаружена только после прогрессирования онкологического процесса. Средний размер удаленных гастрином при энуклеации составил 19,3 мм, в случаях резекции ПЖ – 26 мм. Пациентам НЭО с карциноидным синдромом (n=2) выполнены резекционные вмешательства (таблица 2).

Таблица 2  
Лечебная тактика и варианты хирургического лечения больных локализованными НЭО ПЖ (n=78)

Тип опухоли	Наблюдение	Хирургическое лечение					Симптоматическое
		Радикальное					
		ПДР**	Резекция головки	Резекция средин-я	Резекция дист-я	Энук-я опухоли	
Нефункционирующие (n=25)	4	11	3	1	6	-	-
Инсулиномой (n=44)	-	-	-	1	10	33	-
Гастронома (n=7)	-	-	-	-	2***	4***	1
Опухоли с КС* (n=2)	-	-	-	1	1	-	-

**Примечание:** \*КС – карциноидный синдром; \*\*ПДР – панкреатодуоденальная резекция; \*\*\* – операции на ПЖ сочетались с вмешательством на желудке

Изучение особенностей течения послеоперационного периода позволило установить, что среди оперированных больных локализованными НЭО ПЖ хирургические осложнения развились у 43 (58,9%) из 73 оперированных пациентов: после энуклеации – у 22 (59,5%) из 37, резекцион-

ных вмешательств – у 21 (58,3%) из 36 больных ( $p=0,931$ ). Вместе с тем, в структуре развившихся осложнений 72,3% составили осложнения I-II класса (по классификации Clavien-Dindo), которые были устранены в результате консервативного лечения. Осложнения IIIа класса, для раз-

решения которых потребовалось хирургическое вмешательство без применения общего обезболивания, установлены у 15,7% оперированных. Повторная операция с целью ликвидации возникших осложнений IIIв класса понадобилась у 8 (10,9%) из 73 пациентов. Установлено, что осложнения IIIв класса достоверно чаще возникали после энуклеации опухоли – выявлены у 9 (24,3%) из 37 оперированных, тогда как после резекционных вмешательств развилось только в 1 (2,8%) из 36 случаев ( $p=0,009$ ). Летальные исходы после хирургического лечения больных локализованными НЭО ПЖ установлены в 3 (4,1%) случаях – во всех наблюдениях после энуклеации опухоли.

В группе местнораспространенных НЭО ПЖ радикальное хирургическое лечение проведено

у 10 (83,3%) из 12 пациентов. В одном наблюдении пациенту с нерезектабельной опухолью головки поджелудочной железы в связи с развившейся механической желтухой проведено паллиативное хирургическое вмешательство в объеме чрескожной чреспечёночной холангиостомии с последующим стентированием опухолевой стриктуры холедоха. Лекарственную терапию (биотерапия октреотидом-депо) проводили одному пациенту с большой опухолью, локализуемой в тела и хвосте поджелудочной железы, соматическое состояние которого (ASA IV в результате перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения) не позволило предпринять хирургическое лечение. (таблица 3).

Таблица 3

**Лечебная тактика и варианты хирургического лечения больных местнораспространенными НЭО ПЖ (n=12)**

Тип опухоли	Вариант хирургического лечения				Лекарствен. терапия
	Радикальное			Паллиативное	
	ПДР	Резекция головки	Резекция дистальн.		
Нефункционирующие (n=7)	2	-	3	1	1
Редкие функционирующие (n=3)	-	-	3	-	-
Гастроиннома (n=2)	-	1	1	-	-

Послеоперационные осложнения диагностированы у 4 (40%) из 10 оперированных: I класса – у 2 (послеоперационная панкреатическая фистула grade A – «биохимическая»), II класса – также у 2 (послеоперационная панкреатическая фистула grade B). Летальных исходов после хирургического лечения пациентов с местнораспространенными НЭО ПЖ не установлено.

В группе больных генерализованными НЭО ПЖ (n=35) комбинированное лечение, включающее циторедуктивное хирургическое лечение с последующей лекарственной терапией, предпринято у 11 (31,4%) больных: удаление первичной опухоли в объеме дистальной резекции ПЖ и удаление метастатических очагов выполнено у 4, оперативное вмешательство только по поводу первичной опухоли проведено у 7 (дистальная резекция поджелудочной железы – у 6, панкреатодуоденальная резекция – у 1). В качестве лекарственного лечения все пациенты этой группы в первой линии получали биотерапию синтетическими аналогами соматостатина, при прогрессировании онкологического процесса во второй линии изменена схема биотерапии в 11% наблюдений, применена химиотерапия – в 22%, таргентная терапия – в 67%.

Лекарственную терапию в качестве единственного метода противоопухолевого лечения получали 24 (68,6%) пациента генерализованными опухолями. В первой линии биотерапия применена у 9 (37,5%) больных, химиотерапия – у 14 (58,3%), симптоматическое лечение в связи с тяжестью соматического состояния (ECOG 3) получал 1 (4,2%) пациент. При прогрессировании заболевания во второй линии лечения у этих пациентов изменена схема биотерапии в 21,1% случаев, химиотерапии – в 36,8%, назначена таргентная терапия – в 5,3%, проводилось симптоматическое лечение – в 36,8%.

В ходе оценки течения послеоперационного периода у этих пациентов установлено, что после циторедуктивного удаления первичной опухоли и метастатических очагов хирургические осложнения возникли у 2 (50%) из 4 оперированных: нагноение послеоперационной раны (I класс) выявлено у 1, формирование абсцесса в ложе резецированной ПЖ, который был устранен путем чрескожного пункционного дренирования (IIIа класс) – у 1. После удаления первичной опухоли послеоперационные осложнения развились у 4 (57,1%) из 7 оперированных: I-II класса – у 3 (послеоперационная панкреатическая фистула «био-

химическая» – у 1, grade «В» – у 1, нагноение послеоперационной раны – у 1), Шв класса (динамическая острая кишечная непроходимость на фоне послеоперационного панкреатита, которая была устранена в результате повторного оперативного вмешательства) – у 1 (14,3%). Таким образом определено, что циторедуктивное хирургическое лечение больных генерализованными НЭО ПЖ сопровождается развитием послеоперационных осложнений более чем у половины оперированных – возникли у 6 (54,5%) из 11 пациентов. Вместе с тем, требующие повторного оперативного вмешательства осложнения (Шв класса) возникли только в 1 (9,1%) наблюдении. Статистически значимых различий частоты развития послеоперационных осложнений у больных после циторедуктивного удаления первичной НЭО ПЖ и метастатических очагов по сравнению с удалением только первичной опухоли не обнаружено ( $p=0,825$ ). Необходимо отметить, что осложнения Шв класса у больных генерализованными НЭО ПЖ достоверно чаще возникали после удаления только первичной опухоли – выявлены у 14,3% оперированных.

Изучение отдаленных результатов лечения позволило определить, что в случаях локализованных НЭО ПЖ прогрессирование заболевания обнаружено у 17,3% наблюдаемых пациентов, медиана безрецидивной выживаемости (БРВ), у которых составила 56 [21; 81] мес. У больных нефункционирующими НЭО ПЖ прогрессирование возникло в 36% случаев, в том числе у 2 из 4 пациентов, у которых была избрана «выжидательная» тактика ведения – диссеминация обнаружена спустя 7 мес. и 12 мес. Среди двух других больных группы наблюдения признаков роста опухоли и распространения онкологического процесса не обнаружено. Прогрессирование заболевания подтверждено у 60% пациентов локализованными гастриномами поджелудочной железы, а также у 1 из 2 пациентов опухолями с карциноидным синдромом. Случаев прогрессирования онкологического процесса после хирургического лечения инсулином не установлено.

У больных местнораспространенными НЭО ПЖ прогрессирование опухолевого процесса подтверждено в 83,3% наблюдений, медиана БРВ составила 28 [14; 54] мес. Диссеминация опухоли развилась у 85,7% пациентов нефункционирующими опухолями, у всех пациентов местнораспространенными формами гастрином ПЖ, у 2 из 3 больных редкими функционирующими опухолями.

Среди пациентов с генерализованными НЭО ПЖ прогрессирование онкологического процесса обнаружено в 84,8% случаев, медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) составила 12

[7; 24,5] мес. У пациентов группы комбинированного лечения прогрессирование установлено в 81,8% случаев, лекарственной терапии – в 86,4% ( $p=0,731$ ). В группе циторедукции медиана ВДП составила 20 [18; 49] мес., в группе лекарственного лечения – 9,5 [13; 35] мес ( $p<0,001$ ).

Опухоль-специфическая выживаемость в течение 5 лет общей когорты пациентов НЭО ПЖ составила 79,9%. Установлены статистически значимые различия опухоль-специфической выживаемости пациентов с различной распространенностью опухолевого процесса: в случае локализованных опухолей составила 94,4%, местнораспространенных – 77,5%, генерализованных – 47,1% ( $p<0,001$ ). Обнаружены достоверные различия 5-летней опухоль-специфической выживаемости пациентов при различной степени злокачественности опухолей: НЭО Grade-1 и Grade-2 – 96,8% и 78,7% соответственно, в случаях НЭО Grade-3 и НЭК – пациентов, переживших 5-летний период не было ( $p<0,001$ ). Выявлены статистически значимые отличия выживаемости больных в зависимости от функционального типа НЭО ПЖ. Определено, что 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость больных инсулиномой составила 91,5%, гастриномой – 81,8%, нефункционирующими опухолями – не превышала 67,9% ( $p=0,045$ ). Изучение отдаленных результатов лечения больных генерализованными НЭО ПЖ позволило установить, что 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость пациентов, которым предпринято циторедуктивное удаление первичной опухоли и метастатических очагов либо только удаление первичной опухоли составила 75% и 63,5% соответственно ( $p>0,05$ ), в случаях только лекарственного лечения – не превышала 32,5% ( $p=0,023$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

НЭО ПЖ остаются недостаточно изученным разделом клинической хирургии, эндокринологии и онкологии. В связи с этим, многие аспекты клинико-морфологических особенностей этих опухолей, возможностей диагностики и выбора лечебной тактики, а также результаты лечения пациентов требуют дальнейшего уточнения. Заболевание у трети обследованных пациентов с НЭО ПЖ (28%) диагностировано на стадии генерализации, что согласуется с результатами других исследователей и указывает на сохраняющиеся трудности своевременной диагностики этих опухолей [14]. Прежде всего это обусловлено длительным бессимптомным ростом нефункционирующих НЭО ПЖ, которые были диссеминированными у 47,5% наблюдаемых больных. В связи с развитием характерных эндокринных синдромов (эндогенного гиперинсулинизма, Золлингера-Эллисона

и др.) функционирующие НЭО манифестируют клиническими проявлениями на ранних стадиях развития, однако также представляют существенные трудности для диагностики, обусловленные небольшим размером опухолей и схожестью симптомов с другими заболеваниями [5].

Среди обследованных больных НЭО ПЖ доминировали опухоли Grad-1 (51,2%) и Grade-2 (38,4%), обладающие низким/умеренным потенциалом злокачественности, что кардинальным образом отличает их от протоковой аденокарциномой ПЖ и определяет более благоприятный онкологический прогноз заболевания. В частности, исследования по оценке исходов заболевания у больных различными опухолями поджелудочной железы свидетельствуют, что 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость больных НЭО является одной из наиболее высоких и составляет 51-84%, в случаях протоковой аденокарциномы не превышает 11% [2; 15]. НЭК ПЖ, характеризующиеся неблагоприятным течением, являются редким морфологическим типом нейроэндокринных новообразований ПЖ, которые у обследованных пациентов выявлены в 4% наблюдений и во всех случаях были нефункционирующими. Схожие результаты по частоте встречаемости НЭК в структуре нейроэндокринных новообразований ПЖ также подтверждают результаты других исследователей [4].

Не вызывает сомнений среди специалистов необходимость хирургического лечения больных метастатическими НЭО ПЖ, которое обеспечивает наилучший онкологический прогноз заболевания [8]. Вместе с тем, лечебная тактика у больных локализованными нефункционирующими НЭО ПЖ размером  $\leq 2,0$  см, у которых отсутствуют клинические проявления, а вероятность развития послеоперационных осложнений достигает 40-50%, остается дискуссионной [16]. Ряд исследователей считают, что при установленном низком злокачественном потенциале ( $Ki-67 < 10\%$ ), отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и согласия пациента допустимо наблюдение за развитием опухоли [5, 8]. Вместе с тем, по мнению других ученых таким пациентам необходимо хирургическое лечение в связи с наличием не выявляемого лучевыми методами диагностиками метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в 30-50% случаев, отдаленных метастазов – в 10-15% [17]. Среди обследованных нами пациентов с локализованными НЭО ПЖ, у которых была избрана выжидательная тактика, прогрессирование опухоли в течении первого года наблюдения установлено у 2 из 4 больных. В связи с этим мы придерживаемся мнения, что в случае удовлетворительного физического состояния (по ASA  $\leq 3$ , по ECOG  $\leq 2$ )

таким пациентам необходимо хирургическое лечение в специализированных хирургических стационарах, что позволит свести к минимуму риск послеоперационных осложнений и обеспечит наилучшие онкологические результаты лечения. Возможной альтернативой резекционным вмешательствам на поджелудочной железе у этих больных по мнению некоторых ученых является использование методов локальной деструкции опухолей (радиочастотная и микроволновая абляция), безопасность применения и отдаленные результаты которых требуют дальнейшего изучения [5]. Активная хирургическая тактика является обоснованной у больных местнораспространенными НЭО ПЖ, в том числе с инвазией магистральных сосудов целиако-мезентериального бассейна, позволяющая улучшить онкологические результаты лечения пациентов [18].

Отдельного обсуждения заслуживает выбор лечебной тактики у больных генерализованными НЭО ПЖ. Общеизвестно, что генерализованное поражение является противопоказанием к хирургическому лечению больных большинством злокачественных опухолей поджелудочной железы [2]. Вместе с тем, у больных диссеминированными НЭО ПЖ дискуссия в отношении предпочтительного лечебного подхода остается открытой [5]. Многие исследователи считают, что в связи с высоким риском послеоперационных осложнений в таких случаях следует отдавать предпочтение различным вариантам противоопухолевой лекарственной терапии – системной и регионарной [19]. В тоже время результаты исследований других ученых свидетельствуют, что обоснованное применение различных вариантов циторедуктивного хирургического лечения позволяет увеличить продолжительность и качество жизни у этих пациентов по сравнению только с противоопухолевой лекарственной терапией [20]. Полученные нами результаты анализа относительно небольшой группы больных генерализованными НЭО ПЖ подтверждают клиническую эффективность циторедукции, включающей удаление первичной опухоли и метастатических очагов либо устранение только первичной опухоли в сочетании с противоопухолевой терапией, что позволяет увеличить 5-летнюю опухоль-специфическую выживаемость более 63,5%, которая в случае проведения только лекарственного лечения составляет 32,5%.

Результаты исследования свидетельствуют, что 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость больных НЭО ПЖ достоверно зависит от степени их злокачественности – наибольшая в случае НЭО Grade-1 и Grade-2, а также функциональной активности опухолей – у больных инсулиномой и гастриномой превышает 81,8%, в

случаев нефункционирующих опухолей составляет не более 67,9%.

#### ВЫВОДЫ

Анализ результатов лечения больных свидетельствует, что НЭО ПЖ являются разнородной группой новообразований, различающихся клиническим течением и исходом заболевания. Основным методом лечения пациентов локализованными и местнораспространенными опухолями является хирургический, обеспечивающий 5-летнюю опухоль-специфическую выживаемость в 94,4% и 77,5% соответственно. Хирургическое лечение сопровождается развитием послеоперационных осложнений у 40-58,9% оперированных, среди которых осложнения, требующие повторного оперативного вмешательства ( $\geq$  III класса), возникают в 10,9% случаях, преимущественно после энуклеации опухолей. Среди пациентов генерализованными НЭО ПЖ наилучшие отдаленные результаты обеспечивает комбинированное лечение, опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость которых превышает 63,5%, в случае только лекарственного лечения – составляет не более 32,5%.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Shen C., Dasari A., Chu Y., Halperin D. M., Zhou S., Xu Y., Shih Y. T., Yao J. C. Clinical, pathological, and demographic factors associated with development of recurrences after surgical resection in elderly patients with neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1582-1589. doi: 10.1093/annonc/mdx164.
2. Pokrzywa C. J., Abbott D. E., Matkowskyj K. A., Ronnekleiv-Kelly S. M., Winslow E. R., Weber S. M., Fisher A. V. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23(4): 768-778. doi: 10.1007/s11605-019-04113-3.
3. Lee M. R., Harris C., Baeg K. J., Aronson A., Wisnivesky J. P., Kim M. K. Incidence Trends of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(11): 2212-2217. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.017.
4. Rindi G., Klimstra D. S., Abedi-Ardekani B. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018 Dec;31(12):1770-1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y.
5. Andreasi V., Partelli S., Muffatti F., Manzoni M.F., Capurso G., Falconi M. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(2):171-182. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.031.
6. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Лысанюк М. В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Анналы хирургической гепатологии.* 2016; 21(1):13-20.
7. Lee L., Ito T., Jensen R. T. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019; 19(12): 1029-1050. doi: 10.1080/14737140.2019.1693893.
8. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 153-71. doi: 10.1159/000443171.
9. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Wiley-Blackwell. 2017:96-104.
10. Lloyd R.V. Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs.* 4th edition. Lyon: IARC Press. 2017.
11. Clavien P. A., Strasberg S. M. Severity grading of surgical complications. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 197-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b6dcab.
12. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2011.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика, 3-е изд., доп., под ред. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа, 2019.
14. Dasari A., Shen C., Halperin D. 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.
15. Yadav S., Sharma P., Zakalik D. Comparison of Demographics, Tumor Characteristics, and Survival Between Pancreatic Adenocarcinomas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Population-based Study. *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(5):485-491. doi: 10.1097/COC.0000000000000305.
16. Bartolini I., Bencini L., Risaliti M., Ringressi M. N., Moraldi L., Taddei A. Current Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: From Demolitive Surgery to Observation. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018: 9647247. doi: 10.1155/2018/9647247.
17. Gratian L., Pura J., Dinan M., Roman S., Reed S., Sosa J.A. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional

pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(11): 3515-21. doi: 10.1245/s10434-014-3769-4.

18. Titan A.L., Norton J.A., Fisher A. T. Evaluation of Outcomes Following Surgery for Locally Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(11): e2024318. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24318.

19. Partelli S., Bartsch D. K., Capdevila J. 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.

20. Yuan C. H., Wang J., Xiu D. R. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(1): 244-9. doi: 10.1245/s10434-015-4654-5.

## REFERENCES

1. Shen C., Dasari A., Chu Y., Halperin D.M., Zhou S., Xu Y., Shih Y.T., Yao J.C. Clinical, pathological, and demographic factors associated with development of recurrences after surgical resection in elderly patients with neuroendocrine tumors. *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1582-1589. doi: 10.1093/annonc/mdx164.

2. Pokrzywa C. J., Abbott D. E., Matkowskyj K. A., Ronnekleiv-Kelly S. M., Winslow E. R., Weber S. M., Fisher A. V. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(4): 768-778. doi: 10.1007/s11605-019-04113-3.

3. Lee M. R., Harris C., Baeg K. J., Aronson A., Wisnivesky J. P., Kim M. K. Incidence Trends of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(11): 2212-2217. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.017.

4. Rindi G., Klimstra D. S., Abedi-Ardekani B. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018 Dec;31(12):1770-1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y.

5. Andreasi V., Partelli S., Muffatti F., Manzoni M. F., Capurso G., Falconi M. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2021; 53(2): 171-182. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.031.

6. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Lysyuk M. V. Diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016; 21(1): 13-20. (in Russ.)

7. Lee L., Ito T., Jensen R. T. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019; 19(12): 1029-1050. doi: 10.1080/14737140.2019.1693893.

8. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 153-71. doi: 10.1159/000443171.

9. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Wiley-Blackwell. 2017.

10. Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4th edition. Lyon: IARC Press. 2017.

11. Clavien P. A., Strasberg S. M. Severity grading of surgical complications. *Ann Surg*. 2009; 250(2): 197-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b6dcab.

12. Junkerov V. I., Grigoriev S. G., Rezvantsev M. V. *Mathematical and statistical processing of medical research data*, 3rd ed., additional St. Petersburg: VMedA, 2011. (in Russ.)

13. Petri A., Sabin K. *Visual medical statistics*, 3rd ed., add., ed. by V. P. Leonov. M.: Geotar-Media, 2019. (in Russ.)

14. Dasari A., Shen C., Halperin D. 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.

15. Yadav S., Sharma P., Zakalik D. Comparison of Demographics, Tumor Characteristics, and Survival Between Pancreatic Adenocarcinomas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Population-based Study. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(5):485-491. doi: 10.1097/COC.0000000000000305.

16. Bartolini I., Bencini L., Risaliti M., Ringressi M. N., Moraldi L., Taddei A. Current Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: From Demolitive Surgery to Observation. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 9647247. doi: 10.1155/2018/9647247.

17. Gratian L., Pura J., Dinan M., Roman S., Reed S., Sosa J. A. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(11): 3515-21. doi: 10.1245/s10434-014-3769-4.

18. Titan A. L., Norton J.A., Fisher A. T. Evaluation of Outcomes Following Surgery for Locally Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(11): e2024318. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24318.

19. Partelli S., Bartsch D. K., Capdevila J. 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.

20. Yuan C .H., Wang J., Xiu D. R. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(1): 244-9. doi: 10.1245/s10434-015-4654-5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Рыбачков В. В., Авакян Е. И., Тевяшов А. В., Кабанов Е. Н.**

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 150000, г. Ярославль, Россия*

**Для корреспонденции:** Авакян Евгения Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, e-mail: jugine-84@mail.ru

**For correspondence:** Yevganiya I. Avakyan., candidate of medical sciences, assistant of the YSMU hospital surgery department, 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya st. 5, e-mail: jugine-84@mail.ru

### Information about authors:

**Рыбачков В. В.,** <http://orcid.org/0000-0002-9293-3742>;

**Авакян Е. И.,** <http://orcid.org/0000-0002-2145-0946>.

**Тевяшов А. В.,** <http://orcid.org/0000-0003-1230-7870>;

**Кабанов Е. Н.,** <http://orcid.org/0000-0002-8313-3532>;

### РЕЗЮМЕ

Объем оперативного вмешательства при узловом и диффузном токсическом зобе до сих пор является темой широко обсуждаемой на научных форумах. Радикальные операции позволяют избежать рецидива заболевания, но закономерно приводят к развитию гипотиреоза. Альтернативной хирургическому лечению могут быть малоинвазивные методики.

Цель исследования – совершенствование хирургической тактики лечения заболеваний щитовидной железы на основании оценки ближайших и отдаленных результатов. Задачи: изучить ближайшие и отдаленные результаты операций и малоинвазивных методов (интерстициальной лазерной фотокоагуляции и склеротерапии), оценить частоту послеоперационного гипотиреоза и качество жизни больных.

Прослежены результаты хирургического лечения заболеваний щитовидной железы у 512 больных в возрасте от 20 до 82 лет. Срок наблюдения составил 1-15 лет (1 месяц – 8 лет после малоинвазивных методов). Пациентам выполнялись - гемитиреоидэктомия (13,3%), субтотальная резекция щитовидной железы (13,8%), предельно субтотальная резекция щитовидной железы (19,1%), тиреоидэктомия (19,5%), лазерная деструкция узловых образований (19,7%), склеротерапия (14,6%). Показанием к лечению явились аденомы (17,6%), узловой коллоидный зоб (73,8%), смешанный и диффузный токсический зоб (8,6%), в т.ч. рецидивный зоб (5,1%).

Эхоструктурные изменения в тиреоидном остатке были выявлены у 39,4% пациентов, перенесших органосохраняющие операции, наиболее часто – после субтотальной резекции (58,6%). Частота послеоперационного гипотиреоза составила 28,6%, наиболее часто имела место субклиническая (23,8%) и манифестная (4,8%) форма. Объем операции на частоту гипотиреоза влияния не оказывал. Качество жизни больных с эутиреозом, принимающих и не принимающих L-тироксин, не отличалось. Эффективность склеротерапии составила 92,0%, интерстициальной лазерной фотокоагуляции - 95,05%. После склеротерапии степень редукции узлов и кист была наибольшей при исходном объеме от 1,0 до 3,0 мл (72,12±7,97%), после лазерной деструкции – до 1,0 мл (62,60±3,05%).

**Ключевые слова:** щитовидная железа, хирургическое лечение, склеротерапия, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, качество жизни, послеоперационный гипотиреоз.

### NEAREST AND REMOTE RESULTS OF THYROID SURGERY

**Ryibachkov V. V., Avakyan E. I., Tevyashov A. V., Kabanov E. N.**

*Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, Russia*

### SUMMARY

There is no consensus of regarding the volume of surgical intervention for nodular goiter and Graves disease. Radical surgery avoids recurrence, but naturally leads to postoperative hypothyroidism. Minimally invasive techniques may be an alternative to surgical treatment.

The purpose of the research is to improve the surgical tactics of treating thyroid diseases by evaluating the results. Tasks: to study the immediate and long-term results of operations and minimally invasive methods (interstitial laser photocoagulation and sclerotherapy), to evaluate the incidence of postoperative hypothyroidism and the patients quality of life.

The results of surgical treatment of thyroid diseases in 512 patients aged 20 to 82 years are traced. The follow-up period was 1-15 years (1 month – 8 years after minimally invasive methods). Patients underwent hemithyroidectomy (13.3%), subtotal resection of the thyroid gland (13.8%), ultimately subtotal resection of the thyroid gland (19.1%), thyroidectomy (19.5%), laser destruction of nodules (19.7%), sclerotherapy (14.6%). Indications for treatment were adenomas (17.6%), nodular colloid goiter (73.8%), mixed and diffuse toxic goiter (8.6%), including recurrent goiter (5.1%).

Echostructural changes in the thyroid residue were detected in 39.4% of patients undergoing organ-preserving operations, most often after subtotal resection (58.6%). The incidence of postoperative hypothyroidism was 28.6%, a subclinical form – in 23.8%, manifest – in 4.8%. The volume of the operation did not affect the

incidence of hypothyroidism. The quality of life of patients with euthyroidism taking and not taking L-thyroxine did not differ. Efficiency of sclerotherapy composed 92.0%, interstitial laser photocoagulation – 95.05%. The reduction of nodes and cysts after sclerotherapy was greatest with an initial volume of 1.0 to 3.0 ml ( $72.12 \pm 7.97\%$ ), after laser destruction, up to 1.0 ml ( $62.60 \pm 3.05\%$ ).

**Key words: thyroid gland, surgical treatment, sclerotherapy, interstitial laser photocoagulation, quality of life, postoperative hypothyroidism.**

Введение. Хирургический метод является одним из ведущих в лечении заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Однако в отношении объема оперативного вмешательства при узловом и диффузном токсическом зобе до сих пор нет единого мнения. Поскольку некомпенсированный послеоперационный гипотиреоз (ПОГ) значительно снижает качество жизни (КЖ) пациентов и ухудшает их соматический статус, многие хирурги склоняются в пользу органосохраняющих операций. Тем не менее, неоправданное оставление ткани железы может повлечь риск возникновения рецидива заболевания [1]. Помимо этого, в 5,2% от всех больных рецидивным зобом в тиреоидном остатке (ТО) может встречаться рак [2]. Большинство авторов при одностороннем поражении железы рекомендует гемитиреоидэктомию (ГТЭ), при двустороннем – субтотальную резекцию щитовидной железы (СРЩЖ) или тиреоидэктомию (ТЭ), а при операции по поводу рецидивного зоба вмешательство должно носить максимально радикальный характер [3; 4].

Различные малоинвазивные методы лечения узловых образований ЩЖ могут быть альтернативой хирургическим вмешательствам, но все еще являются предметом дальнейшего изучения [5-7].

Одним из осложнений после операций на ЩЖ раньше считался гипотиреоз, однако в настоящее время многими авторами он признан закономерным исходом хирургического вмешательства [8]. Благодаря внедрению в клиническую практику высокочувствительных тестов для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и появлению современных синтетических препаратов левотироксина появилась возможность обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения, а процесс приема лекарственных препаратов стал для пациентов необременительным [9; 10].

Цель настоящего исследования – совершенствование хирургической тактики лечения заболеваний ЩЖ на основании оценки ближайших и отдаленных результатов малоинвазивных и классических операций.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Результаты хирургического лечения заболеваний ЩЖ прослежены у 512 больных. Мужчин в исследовании было – 42, женщин – 470. Возраст

пациентов колебался от 20 до 82 лет (в среднем,  $53,2 \pm 1,0$  год). 58,3% обследованных составили пациенты трудоспособного возраста (моложе 60 лет).

Гемитиреоидэктомия (ГТЭ) была выполнена 68 больным (13,3%), субтотальная резекция ЩЖ (СРЩЖ) – 70 (13,8%), предельно субтотальная резекция ЩЖ (ПСРЩЖ) в объеме удаления одной доли с резекцией или субтотальной резекцией другой – 98 (19,1%), тиреоидэктомия (ТЭ) – 100 больным (19,5%). Лазерная деструкция узловых образований ЩЖ применялась у 101 пациента (19,7%), склеротерапия – у 75 (14,6%). Минимальный срок наблюдения за больными после классических оперативных вмешательств составил 1 год, максимальный – 15 лет, после малоинвазивных – от 1 месяца до 8 лет.

Показаниями к лечению явились аденомы ЩЖ (17,6%), узловой коллоидный зоб (УКЗ) (73,8%), смешанный и диффузный токсический зоб (8,6%). Операции по поводу рецидивного зоба выполнялись у 26 больных (5,1%).

При наличии у пациента единичного (или нескольких) узла в ЩЖ, значимо увеличивающегося в размерах при динамическом наблюдении, и признанного доброкачественным по результатам обязательной предварительной тонкоигольной аспирационной биопсии, применялось малоинвазивное лечение.

Интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ) выполнялась при солидных узлах диодным лазером в импульсно-периодическом режиме. Возраст пациентов варьировал от 20 до 69 лет. У 38 пациентов (37,6%) объем узла был меньше  $1,0 \text{ см}^3$ , у 42 (41,6%) –  $1,0$  до  $3,0 \text{ см}^3$ , у 21 (20,8%) – более  $3,0 \text{ см}^3$ . Мощность (от 3,5 до 5,0 Вт) и экспозиция (от 1 до 10 минут) лазерного излучения подбирались индивидуально в зависимости от размера узла, интенсивности интра nodулярного кровотока и динамики ультразвуковых изменений в узле.

Показанием к склеротерапии явились киста ЩЖ (17,4%) или узел с кистозной дегенерацией (82,6%). Возраст пациентов варьировал от 22 до 70 лет. У 34 пациентов (45,3%) объем узла или кисты был меньше  $1,0 \text{ см}^3$ , у 19 (25,3%) –  $1,0$  до  $3,0 \text{ см}^3$ , у 22 (29,4%) – более  $3,0 \text{ см}^3$ . В качестве склерозанта использовался 96% этиловый спирт в количестве 50% от исходного объема при кистах и 30% - при узлах.

В послеоперационном периоде у больных исследовался уровень ТТГ и свободного тетрайодтиронина на предмет наличия ПОГ. КЖ пациента как показатель его субъективного состояния изучалось с помощью стандартного опросника SF-36.

Статистический анализ данных проводился с помощью программ «Microsoft Excel 7,0», «STATISTICA 8.0», «Биостатистика» с использованием параметрических и непараметрических методов. Достоверным считалось различие при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивались по наличию или отсутствию осложнений в раннем послеоперационном периоде. Частота постоянного пареза голосовых связок при первичных операциях составила 0,9%, при оперативных вмешательствах на рецидивном зобе – 7,7%. Постоянный гипопаратиреоз выявлен в 0,9% случаев после первичных и в 3,8% - после повторных операций.

После малоинвазивного лечения осложнений зафиксировано не было.

Рецидив в тиреоидном остатке (ТО) был выявлен у 93 пациентов (39,4%) перенесших органосохраняющие операции ( $n=236$ ). Наиболее часто экзоструктурные изменения обнаруживались после СРЦЖ – 58,6%, после ГТЭ частота рецидива составила 45,6%, после, после ПСРЦЖ – 21,4%. Небольшие узлы до 1,0 см в диаметре чаще всего наблюдались после ГТЭ и ПСРЦЖ, а крупные (более 3,0 см) – после СРЦЖ. Частота патологических изменений в ТО нарастала с течением времени наблюдения. Через 3 года изменения выявлены у 16,7% наблюдаемых, через 10 лет – у 39,6%, а после 10 лет – узлы и кисты различного размера определялись у 90,9%. Рецидив заболевания с развитием компрессионного синдрома имел место у 27% больных через 10 и более лет после операции. Частота рецидива зависела также и от возраста. У пациентов до 60 лет изменения выявлены в 31,0% случаев, старше 60 лет – в 49,1% ( $p < 0,05$ ).

Эффективность склеротерапии составила 92,0%. Средняя степень редукции составила  $55,30 \pm 3,46\%$ . Кисты ( $n=13$ ) уменьшались в объеме значительно лучше, чем узлы с кистозной дегенерацией ( $n=62$ ) ( $78,69 \pm 4,2\%$  и  $43,28 \pm 4,3\%$  соответственно ( $p < 0,05$ )). После применения ИЛФ размер узла сокращался в 95,05% случаев (у 96 пациентов). Средняя степень редукции составила  $57,82 \pm 2,17\%$ .

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При длительном наблюдении за результатами малоинвазивного лечения была выявлена зависи-

мость эффективности процедур от исходного размера узлового образования. После склеротерапии степень редукции узлов и кист была наибольшей у пациентов с исходным объемом узлов от 1,0 до 3,0 мл и составила  $72,12 \pm 7,97\%$  ( $p < 0,001$ ). Уменьшились не так значительно узлы до 1,0 мл –  $45,71 \pm 8,09\%$ , и более 3,0 мл –  $55,59 \pm 5,43\%$ . После ИЛФ в группе больных с небольшими узлами (до 1,0 мл) степень редукции была наибольшей и достигала  $62,60 \pm 3,05\%$  ( $p < 0,001$ ). Менее выраженной была редукция узлов объемом 1,0 – 3,0 мл ( $57,40 \pm 3,42\%$ ), еще меньше у крупных узлов ( $50,10 \pm 4,91\%$ ).

Согласно собственным данным, частота ПОГ составила 28,6%, наиболее часто имел место субклинический гипотиреоз – в 23,8%, манифестный – в 4,8%. Объем операции на частоту гипотиреоза решающего влияния не оказывал. Однако несколько чаще манифестные и субклинические его формы встречались после ПСРЦЖ – 8,2% и 30,6% соответственно.

Эутиреоидное состояние установлено у 63,7% больных (чаще всего после ГТЭ – в 76,5%). Препараты L-тироксина после операции принимали 91,7% пациентов. Суточная доза L-тироксина находилась в пределах от 25 до 150 мкг (в среднем  $94 \pm 2,09$  мкг/сутки). Не получали заместительную терапию и сохраняли эутиреоидный статус 20,6% больных, перенесших ГТЭ, 8,6% – СРЦЖ и 4,1% - ПСРЦЖ. Частота ПОГ не зависела ни от времени, прошедшего с момента операции, ни от возраста пациента.

Самые высокие показатели КЖ по всем шкалам опросника были зафиксированы после малоинвазивных методов лечения: физический компонент здоровья (ФКЗ) составил  $55,8 \pm 0,5$ , психический компонент здоровья (ПКЗ) –  $46,2 \pm 6,5$  после склеротерапии, ФКЗ -  $54,1 \pm 2,1$  и ПКЗ –  $52,1 \pm 3,5$  после ИЛФ.

Среди пациентов, перенесших оперативные вмешательства на ЩЖ, физический и психический компонент здоровья были наилучшими после ГТЭ ( $46,2 \pm 1,6$  и  $46,9 \pm 1,5$  соответственно). Самые низкие баллы по шкалам, относящимся к психическому компоненту здоровья, в т.ч. социального функционирования (SF) ( $p < 0,001$ ), были отмечены у пациентов, перенесших СРЦЖ (ПКЗ –  $36,9 \pm 1,6$ , SF –  $58,3 \pm 3,2$ ). Физический компонент здоровья был ниже у пациентов, перенесших ПСРЦЖ ( $44,1 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,05$ ). После перенесенной ТЭ ФКЗ составлял  $44,6 \pm 1,6$ , ПКЗ –  $45,7 \pm 2,7$ .

Физическое и психическое самочувствие пациентов после операций на ЩЖ значительно ухудшалось при развитии рецидива заболевания, а также при наличии ПОГ. При этом ПОГ оказывал негативное влияние, в большей степени, на

физический компонент здоровья (ФКЗ у пациентов с гипотиреозом –  $38,8 \pm 2,0$ , с эутиреозом –  $46,4 \pm 0,8$ ,  $p < 0,001$ ), а обнаружение даже небольших узлов – на психический компонент (ПКЗ у пациентов с рецидивом –  $39,6 \pm 2,1$ , у пациентов без эхоструктурных изменений в ТО –  $45,7 \pm 1,0$ ,  $p < 0,01$ ).

Одним из актуальных моментов в изучении КЖ пациентов, перенесших радикальные операции на ЩЖ, является субъективная оценка самочувствия тех людей, у кого с помощью адекватной коррекции был достигнут медикаментозный эутиреоз. Статистически значимых различий между показателями КЖ больных с эутиреозом, принимающих и не принимающих препараты тиреоидных гормонов, получено не было. ФКЗ и ПКЗ у пациентов, принимающих L-тироксин, составили  $45 \pm 2,5$  и  $46,5 \pm 2,6$  соответственно, ФКЗ и ПКЗ у пациентов, не принимающих L-тироксин, –  $46,5 \pm 0,9$  и  $45,1 \pm 1,1$ ,  $p > 0,05$ ).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при определении объема оперативного вмешательства необходим индивидуальный подход в зависимости от распространенности и вида поражения железистой ткани. Хирургическое лечение должно быть достаточно радикальным, чтобы избежать рецидива зоба, а закономерно развивающийся послеоперационный гипотиреоз может быть достаточно успешно компенсирован, и качество жизни больных при этом не пострадает. Малоинвазивные методы лечения узловых образований щитовидной железы при определенных показаниях могут быть широко использованы, поскольку при длительном наблюдении демонстрируют высокую эффективность при отсутствии осложнений, присущих классическим операциям.

**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., Галкин Р. А., Ахматалиев Т. Х. Тактика хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;49(7):77-80. doi: 10.18454/IRJ.2016.49.017
2. Романчишен А. Ф., Гостимский А. В., Акинчев А. Л., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Вабалайте К. В. Онкологическая опасность рецидивного зоба. *Голова и шея*. 2019;2:12-17. doi: 10.25792/HN.2019.7.2.12-17
3. Пиксин И. Н., Давыдкин В. И., Вилков А. В., Голубев А. Г., Пряников И. Р., Панькин И. В. Многоузловой и конгломератный зоб, диагности-

ка и хирургическая тактика. *Научное обозрение*. 2019;2:15-19.

4. Заривчацкий М. Ф., Денисов С. А., Блинов С. А., Мугатаров И. Н., Теплых Н. С., Кольванова М. В., Кравцова Т. Ю. Диагностика и лечение рецидивного послеоперационного зоба. *Вестник хирургии*. 2017; 176(1):52-55.

5. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016;10(1):5-12. doi: 10.14341/serg201615-12

6. Борсуков А. В. Малоинвазивное лечение узлового коллоидного зоба: дискуссия продолжается. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015;11(2):63-64. doi: 10.14341/ket2015263-64

7. Гуминский А. М., Короткевич П. Е., Демидчик Ю. Е. Ультразвуковой мониторинг интестинциальной лазерной фотокоагуляции при лечении очаговой патологии щитовидной железы. *Инновационные технологии в медицине*. 2016;4(1-2):18-28.

8. Margolick J., Chen W., Wiseman S. M. Systematic Review and Metaanalysis of Unplanned Reoperations, Emergency Department Visits and Hospital Readmission after Thyroidectomy. *Thyroid*. 2018;28(5):624-38. doi: 10.1089/thy.2017.0543

9. Демидова Т. Ю., Дроздова И. Н. Мифы и факты о терапии левотироксином. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;14:32-34.

10. Стяжкина С. Н., Леднева А. В., Порываева Е. Л. Оценка качества жизни пациентов с диффузным токсическим зобом после проведенной тиреоидэктомии. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):26-30. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-1-26-30

#### REFERENCES

1. Makarov I, Galkin R, Ahmataliev T. Surgical Treatment Tactics of Patients with Thyroid Disease. *International Research Journal*. 2016;7(3):77-81. (In Russ). doi: 10.18454/IRJ.2016.49.017
2. Romanchishen A, Gostimsky A, Akinchev A, Karpatsky I, Matveeva Z, Vabalayte K. Oncological Risk of Recurrent Goiter. 2019;2:12-17. (In Russ). doi: 10.25792/HN.2019.7.2.12-17
3. Paksin I, Davydkin V, Vilkov A, Golubev A, Pryanikov I, Pankin I. Conglomerate and Multinodular Goiter, Diagnosis and Surgical Tactics. *Scientific Review*. 2019;2:15-19. (In Russ).
4. Zarivchatskiy M, Denisov S, Blinov S, Mugatarov I, Teplykh N, Kolyvanova M, Kravtsova T. Diagnostics and Treatment of Recurrent Postoperative Goiter. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(1):52-55. (In Russ).

5. Bel'tsevich D, Vanushko V, Mel'nichenko G, Rumyantsev P, Fadeyev 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/serg201615-12
6. Borsukov A. Miniinvasive Treatment of Nodular Colloid Goiter: Debate Continues. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(2):63-64. (In Russ). doi: 10.14341/ket2015263-64
7. Huminski A, Korotkevich P, Demidchik Yu. Ultrasound Monitoring of Interstitial Laser Photocoagulation at Treatment of Thyroid Nodules. *Innovative Technologies in Medicine*. 2016; 4(1-2):18-28. (In Russ).
8. Margolick J., Chen W., Wiseman S.M. Systematic Review and Metaanalysis of Unplanned Reoperations, Emergency Department Visits and Hospital Readmission after Thyroidectomy. *Thyroid*. 2018;28(5):624–38. doi: 10.1089/thy.2017.0543
9. Demidova T, Drozdova I. Myths and Facts about Therapy with Levothyroxine. *Effective Pharmacology*. 2015;14:32-34. (In Russ).
10. Styazhkina S, Ledneva A, Poryvaeva E. Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):26–30. (In Russ). doi:10.24060/2076-3093-2019-9-1-26-30

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПАРАДИГМЫ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сергийко С. В.<sup>1</sup>, Лукьянов С. А.<sup>1</sup>, Титов С. Е.<sup>2,3,4</sup>, Веряскина Ю. А.<sup>2,4</sup>, Ильина Т. Е.<sup>1,5</sup>, Буторин А. С.<sup>5</sup>, Батурин О. Г.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия

<sup>2</sup>Институт Молекулярной и Клеточной Биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>Новосибирский Государственный Университет, г. Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>МАУЗ ОТКЗ городская клиническая больница №1 г. Челябинск

**Для корреспонденции:** Лукьянов Сергей Анатольевич 454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Южно-Уральский государственный медицинский университет, кафедра общей и детской хирургии. e-mail: 11111@mail.ru,  
**For correspondence:** Sergey A. Lukyanov 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation, South Ural state medical University, Department of General and pediatric surgery. e-mail: 11111@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>

Veryaskina Y. A., <http://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

Ilyina T. E., <http://orcid.org/0000-0003-4186-8108>

Butorin A. S., <https://orcid.org/0000-0003-4931-9250>

Baturin O. G., <http://orcid.org/0000-0001-8993-1087>

### РЕЗЮМЕ

Согласно действующим клиническим рекомендациям показания к хирургическому лечению пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы без клиники тиреотоксикоза и компрессии органов шеи выставляются на основании результатов цитологического заключения, соответствующего IV, V и VI категориям классификации Bethesda, 2017. Если при заключении Bethesda V и VI злокачественность узлов щитовидной железы после операции подтверждается более чем в 80% случаев, то при цитологических заключениях Bethesda IV, к которым относятся фолликулярная опухоль не превышает 30%, соответственно количество необоснованных операций достигает 70%. В статье проведен анализ результатов традиционного подхода и его ошибок при обосновании показаний к операции у больных с подозрением на рак щитовидной железы. Аргументированно обоснована необходимость персонализированного подхода в лечебной тактике у данной категории больных, учитывающего помимо цитологического заключения, результаты ультразвукового исследования, молекулярно-генетического тестирования и соматический статус пациента.

**Ключевые слова:** фолликулярная опухоль, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование.

## CURRENT TRENDS, PARADIGMS, AND MISCONCEPTIONS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THYROID NODULES

Sergiyko S. V.<sup>1</sup>, Lukyanov S. A.<sup>1</sup>, Titov S. E.<sup>2,3,4</sup>, Veryaskina Yu. A.<sup>2,4</sup>, Ilyina T. E.<sup>1,5</sup>, Butorin A. S.<sup>5</sup>, Baturin O. G.<sup>5</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

<sup>4</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup>City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk

### SUMMARY

According to the current clinical recommendations, indications for surgical treatment of patients with thyroid nodules without a clinic for thyrotoxicosis and compression of the neck organs are set based on the results of a cytological conclusion corresponding to categories IV, V and VI of the Bethesda classification, 2017. If at the conclusion of Bethesda V and VI, the malignancy of thyroid nodes after surgery is confirmed in more than 80% of cases, then at the cytological conclusions of Bethesda IV, which include a follicular tumor, does not exceed 30%, respectively, the number of unjustified operations reaches 70%. The article analyzes the results of the traditional approach and its errors in justifying indications for surgery in patients with suspected thyroid cancer. The necessity of a personalized approach in the treatment tactics in this category of patients is reasoned, taking into account, in addition to the cytological conclusion, the results of ultrasound, molecular genetic testing and the somatic status of the patient.

**Key words:** thyroid follicular neoplasm, thyroid cancer, molecular genetic testing

## ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия выявляемость узлов щитовидной железы (ЩЖ) растет в геометрической прогрессии, так в США они встречаются у 70% среди взрослого населения. Несмотря на то, что подавляющее большинство узлов ЩЖ (80-90%) имеют доброкачественный характер, необходимость своевременной диагностики рака среди них и выбор адекватной лечебной тактики имеют первостепенное клиническое значение [1]. Потенциал злокачественности узлов ЩЖ на сегодняшний день определяется всесторонним клиническим обследованием пациента, которое включает в себя анамнез, данные физикального обследования, ультразвукового исследования ЩЖ и цитологического заключения, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов ЩЖ.

Опытный клиницист уже на этапе сбора анамнеза после осмотра и пальпации области шеи может заподозрить наличие опухоли ЩЖ, однако изолированно эти данные не могут и не должны использоваться для оценки злокачественного потенциала узла ЩЖ, но являются поводом для уточняющей диагностики. В многочисленных исследованиях последних лет показано, что такие ультразвуковые признаки узлов ЩЖ как гипоэхогенность, «выше, чем шире», неровные края, микрокальцификация, выраженный интранодулярный кровоток, косвенно указывают на потенциальную злокачественность [2; 3]. Но ни один из этих ультразвуковых признаков не обладает абсолютной диагностической точностью. Кроме того, эти данные являются субъективными, зависят от опыта врача и могут быть неверно интерпретированы, а также подвержены влиянию различных объективных факторов, таких как устаревшее ультразвуковое оборудование [4]. С целью повышения диагностической ценности УЗИ, были предложены различные системы оценки вероятности рака щитовидной железы (РЩЖ) в исследуемом узле (TIRADS Thyroid Imaging Reporting and Data System). Наиболее известные ультразвуковые системы стратификации риска разработаны ETA (Европейская ассоциация щитовидной железы), BTA (Британская ассоциация щитовидной железы), KStThR (Корейское общество радиологии щитовидной железы), ACR (Американский колледж радиологии). Как показал последний метаанализ, применение системы TIRADS может с высокой долей вероятности заподозрить папиллярный рак, но «пропускает» фолликулярный и медулярный рак ЩЖ [5]. В виду высокой субъективности ультразвукового исследования, данные классификационные системы рекомендованы лишь для определения показаний к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии и её регулярности, а

также для динамического наблюдения за узлами ЩЖ [6].

Таким образом, заключение цитологического исследования, полученного при ТАБ стало ключевым фактором, используемым для оценки злокачественного потенциала узлов ЩЖ [6]. Система Bethesda (TBSRTC), разработанная Национальным институтом рака в 2009 году и пересмотренная в 2017 году, широко используется в современной клинической практике. При этом от 20 до 30% цитологических заключений попадают в категории Bethesda III, IV и составляют группу «неопределенных» или «подозрительных» на рак ЩЖ цитологических результатов. Было показано, что узлы в этих категориях имеют широкий диапазон показателей злокачественности в диапазоне от 6 до 75% по окончательному послеоперационному гистологическому заключению [7]. Если при заключении Bethesda V и VI злокачественность узлов ЩЖ после операции подтверждается более чем в 80% случаев, то при цитологических заключениях Bethesda IV, к которым относятся фолликулярная опухоль, количество несовпадений цитологического и гистологического диагнозов достигает 70%. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями [6], пациентам с IV категорией цитологического заключения по классификации Bethesda рекомендовано хирургическое лечение. Возникают закономерные вопросы: Как повлиять на эту ситуацию не нарушая стандарты оказания медицинской помощи этим пациентам? Как избавить пациентов от напрасных операций, неизбежно ухудшающих качество их жизни? В зарубежной практике имеется опыт использования молекулярно-генетических панелей, дающих дополнительную информацию о риске наличия рака ЩЖ. Наиболее известные из этих диагностических панелей - Afirma-GEC, ThyroSeq v2, ThyGenX/ThyraMIR и RosettaGX [8; 9]. Опыт применения этих молекулярно-генетических панелей в РФ отсутствует. В настоящее время в России учеными Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН создан молекулярный классификатор ThyroidINFO. Ретроспективный анализ использования этой молекулярно-генетической панели показал её высокую информативность [10], однако клинический опыт применения остается недостаточным [11].

В данной статье мы представляем анализ результатов традиционного подхода и его ошибок при обосновании показаний к операции у больных с подозрением на рак ЩЖ, обсуждаем первый опыт комплексного персонализированного подхода в диагностике узловых образований ЩЖ, основанного на применении ультразвуковой системы стратификации риска ETA (2017), цитологической системы Bethesda (2017), молекулярно-

генетической панели ThyroidINFO и соматического статуса пациента.

Цель работы.

Оценить эффективность комплексного персонализированного подхода в диагностике узловых образований ЩЖ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена сплошная выборка историй болезни 483 пациентов, оперированных на клинической базе кафедры Общей и детской хирургии в МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 и клинике «Личный доктор» г. Челябинска в период 2020-2021 годов, где показанием к операции служило подозрение на рак ЩЖ. Пациенты были разделены на 3 группы:

В первую группу (I) вошло наибольшее количество больных – 332 (68,7%) с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль» Bethesda IV.

Вторая группа (II), 113 (23,4%) человек, с цитологическим заключением Bethesda II, но имевшие высокий риск злокачественности узлов ЩЖ по данным УЗИ (EU-TIRADS 5). Пациенты из этой группы были осведомлены о риске злокачественности узлов ЩЖ, им предложено динамическое наблюдение с повторной ТАБ, но они настояли на оперативном лечении.

Третью группу (III) составили 38 (7,9%) больных с цитологическим заключением Bethesda IV, но при этом другие данные больше указывали на доброкачественный характер узлового образования ЩЖ: длительный анамнез без существенной динамики роста, низкий ультразвуковой риск (EU-TIRADS 3). Также в третью группу вошли пациенты с высоким соматическим риском, беременные и дети. Всем пациентам третьей группы дополнительно выполнено молекулярно-генетическое исследование цитологического материала с использованием теста ThyroidINFO, результаты которого подтвердили наличие маркеров злокачественности в исследуемых узлах ЩЖ.

Самому младшему пациенту было 14 лет, старшему 68, медиана возраста 42 [32,8 - 69], соотношение мужчин и женщин 1:7. Цитологические и гистологические исследования проводили штатные врачи-цитологи и патологоанатомы соответствующих лечебных учреждений. В работе использована Международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ (4-е издание, 2017 г.), цитологическая классификация Bethesda 2017, ультразвуковая система оценки риска РЩЖ Европейской тиреоидологической ассоциации EU-TIRADS, 2017. Молекулярно-генетические исследования тестом Thyroid INFO выполнены на базе ПЦР- лабораторий ИМКБ СО РАН г. Новосибирск и клиники «Личный доктор» г. Челябинск Статистический анализ ограничен определением отно-

шения шансов (ОШ) методом одномерного анализа с расчетом 95% доверительного интервала.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ результатов послеоперационных гистологических заключений в каждой группе пациентов. К доброкачественным гистологическим заключениям отнесены: коллоидный зоб; 8330/0 фолликулярная аденома; 8335/1 фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала; 8349/1 неинвазивная фолликулярная неоплазма с папиллярно-подобными ядерными изменениями. Все типы папиллярного (ПР) и фолликулярного (ФР) рака отнесены соответственно к злокачественным опухолям (таблица 1).

В первой группе пациентов на основании послеоперационного гистологического исследования рак ЩЖ был установлен у 73 (22%), во второй группе у 35 (31%), в третьей у 32 (84,2%). Группа злокачественных опухолей из 140 (29%) была представлена двумя вариантами рак ЩЖ - 125 (89,3%) случаев папиллярный рак и 15 (10,7%) фолликулярный рак.

Среди 343 (71%) доброкачественных узловых образований ЩЖ, преобладали фолликулярные аденомы 260 (75,8%), в 48 (14%) случаях выявлена фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала, в 19 (5,5%) неинвазивная фолликулярная неоплазма с папиллярно-подобными ядерными изменениями.

Таким образом, хирургическое лечение оказалось оправданным в 84,2% случаев у пациентов III группы (Bethesda IV/ Thyroid INFO), во II группе (EU-TIRADS 5) в 31% и лишь в 22% в I группе (Bethesda IV) сравнения. Дополнительно было рассчитано отношение шансов вероятности выполнения необоснованной «диагностической» операции в сравниваемых группах пациентов (таблица 2).

При использовании в диагностическом алгоритме результатов теста ThyroidINFO, вероятность ошибиться с диагнозом рак ЩЖ и выставить показания к необоснованной операции оказались в 18,9 раз меньше, чем при изолированной ориентации лишь на цитологическое заключение Bethesda IV ( $p < 0.0001$ ) и 11,8 раз ниже, чем при ориентации на ультразвуковые критерии риска EU-TIRADS 5 ( $p < 0.0001$ ). При этом вероятность подтверждения диагноза рак ЩЖ после операции на основании ультразвуковых критериев, соответствующих EU-TIRADS 5 оказалась в 1,6 раз выше, чем при цитологическом заключении Bethesda IV ( $p 0,55$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что существующий под-

Таблица 1

## Результаты послеоперационного гистологического исследования в анализируемых группах

Гистологическое заключение	Молекулярно-генетическое заключение			
	I группа, n=332	II группа, n=113	III группа, n=38	всего
Доброкачественные образования				
Коллоидный узел	5	10	1	16
Фолликулярная аденома	194	63	3	260
Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала	45	3	0	48
Неинвазивная фолликулярная неоплазма с папиллярноподобными ядерными изменениями	15	2	2	19
Общее количество доброкачественных образований	259 (78%)	78 (69%)	6 (15,8%)	343 (71%)
Злокачественные опухоли				
Папиллярный рак	65	34	26	125
Фолликулярный рак	8	1	6	15
Общее количество злокачественных образований	73 (22%)	35 (31%)	32 (84,2%)	140 (29%)

Таблица 2

## Отношение шансов вероятности выполнения необоснованной «диагностической» операции в сравниваемых группах пациентов

Сравниваемые группы	Отношение шансов (95% ДИ)	P
I, II	Bethesda IV/ EU-TIRADS 5 1,6 (0,9-2,5)	0.55
II, III	EU-TIRADS 5/ThyroidINFO 11,8 (4,5-31)	<0.0001
I, III	Bethesda IV/ ThyroidINFO 18,9 (7,6-47)	<0.0001

ход в определении показаний к хирургическому лечению пациентов с узловыми образованиями ЩЖ приводит к большому количеству необоснованных «диагностических» операций. В нашем исследовании точность цитологического исследования в группе больных с заключением Bethesda IV в отношении дооперационной диагностики рака ЩЖ составила 22%. Сопоставимые результаты приводят и другие исследователи, указывающие на совпадение цитологического заключения Bethesda IV с послеоперационным гистологическим заключением рак ЩЖ лишь 10-40% [7].

По данным Европейской тиреологической ассоциации [12], вероятность обнаружения рака ЩЖ, по ультразвуковым признакам с использованием критериев EU-TIRADS 5 составляет 26-87%. В нашем исследовании совпадение послеоперационного гистологического заключения рак ЩЖ с результатами ультразвукового исследования, соответствующими EU-TIRADS 5 составило 31%. Возникает логичный вопрос, почему же

тогда более информативные в прогностическом плане результаты ультразвукового исследования не являются определяющими в показаниях к операции, а используются данные менее точного цитологического исследования? Решающее значение скорее всего играет «субъективность» метода УЗИ ЩЖ.

Еще одна «логическая загадка» цитологического заключения Bethesda IV состоит в том, что фолликулярный рак ЩЖ встречается значительно реже ПР, при этом дифференциальная диагностика фолликулярного рака от фолликулярной аденомы при цитологическом исследовании является чрезвычайно затруднительной. Так, по нашим данным из 73 больных РЩЖ, оперированных с предоперационным заключением «фолликулярная опухоль», ФР оказался лишь в 8 (11%) случаях, в остальных 65 (89%) диагностирован ПР. Сопоставимые данные приводят коллеги из Национального центра клинической морфологии и диагностики Санкт-Петербурга, где фолликулярный

рак обнаружен в 40% случаев среди злокачественных опухолей с цитологическим заключением Bethesda IV [13]. Фолликулярные аденомы вместе с фолликулярными опухолями неопределенного злокачественного потенциала по нашим данным обнаружены у 63,8% оперированных больных. Эти опухоли в подавляющем большинстве не несут злокачественного риска, а значит не требуют хирургического лечения и могут наблюдаться как доброкачественные [14; 15]. Распространенность фолликулярных аденом по данным серии аутопсий у взрослых оценивается в 4,3% [16].

По нашему мнению, совершенствование методов диагностики узловых образований ЩЖ ожидаемо привело к значительному росту необоснованных операций при фолликулярных опухолях ЩЖ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих подходов в диагностике и лечении пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. Очевидна необходимость комплексного персонализированного подхода в диагностике узловых образований ЩЖ, учитывающего помимо результатов цитологического заключения Bethesda (2017), данные ультразвуковой системы стратификации риска ETA (2017), молекулярно-генетического тестирования панелью ThyroidINFO и соматический статус пациента, что позволит сократить количество необоснованных операций и сохранить качество жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Haugen B. The 2015 American Thyroid Association Evidence-Based Guidelines for Management of Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Key Recommendations. *Practical Management of Thyroid Cancer*. 2018;17-20. doi:10.1007/978-3-319-91725-2\_3
- Желонкина Н. В., Пойтина А. С., Полькин В. В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. 2016;25(3):35-45. doi 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45
- Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Szczepanek-Parulska E, Migda B, Woliński K, Krauze A, Prostko P, Ruchała M, Lewiński A, Jakubowski W, Dedecjus M. Histopathological Verification of the Diagnostic Performance of the EU-TIRADS Classification of Thyroid Nodules—Results of a Multicenter Study Performed in a Previously Iodine-Deficient Region. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(11):1781. <https://doi.org/10.3390/jcm8111781>
- Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018;7(1):1-7. doi:10.1530/ec-17-0336
- Trimboli P, Castellana M, Piccardo A. The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020;22(2):453-460. doi:10.1007/s11154-020-09592-3
- Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Differentiated thyroid cancer. The year of approval is 2020. Age category: adults. ID: 329 Available by <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329>
- Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500
- Vargas-Salas S, Martínez J, Urra S. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):R163-R177. doi:10.1530/erc-17-0405
- Duick D, Klopper J, Diggans J. The Impact of Benign Gene Expression Classifier Test Results on the Endocrinologist–Patient Decision to Operate on Patients with Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytopathology. *Thyroid*. 2012;22(10):996-1001. doi:10.1089/thy.2012.0180
- Titov S, Demenkov P, Lukyanov S. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol*. 2020;73(11):722-727. doi:10.1136/jclinpath-2020-206445
- Сергийко С. В., Лукьянов С. А., Титов С. Е., Веряскина Ю. А. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV. *Практическая медицина*. 2019;17(4):149-152. doi:10.32000/2072-1757-2019-4-149-152
- Russ G, Bonnema S, Erdogan M, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi:10.1159/000478927
- Titov S, Kozorezova E, Demenkov P. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):237. doi:10.3390/cancers13020237

14. Lloyd R V, Osamura R Y, Klbbpel G, Rosai J, editors (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th edition). IARC: Lyon 2017
15. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(3):338-347. doi:10.1016/j.ejso.2017.05.002
16. Bisi H, Fernandes V S, de Camargo R Y, Koch L, Abdo A H, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer*. 1989;64(9):1888-1893. doi:10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1888::aid-cncr2820640922>3.0.co;2-c

## REFERENCES

1. Haugen B. The 2015 American Thyroid Association Evidence-Based Guidelines for Management of Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Key Recommendations. *Practical Management of Thyroid Cancer*. 2018:17-20. doi:10.1007/978-3-319-91725-2\_3
2. Zhelonkina N.V., Pojtina A.S., Pol'kin V.V., Ryzhenkova M.I., Parshin V.S., Medvedev V.S. The potentialities of echography in the differential diagnosis of thyroid follicular tumors. *Radiation and Risk*, 2016(3):35-45. (In Russ.) doi 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45
3. Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Szczepanek-Parulska E, Migda B, Woliński K, Krauze A, Prostko P, Ruchała M, Lewiński A, Jakubowski W, Dedecjus M. Histopathological Verification of the Diagnostic Performance of the EU-TIRADS Classification of Thyroid Nodules—Results of a Multicenter Study Performed in a Previously Iodine-Deficient Region. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(11):1781. <https://doi.org/10.3390/jcm8111781>
4. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018;7(1):1-7. doi:10.1530/ec-17-0336
5. Trimboli P, Castellana M, Piccardo A et al. The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020;22(2):453-460. doi:10.1007/s11154-020-09592-3
6. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Differentiated thyroid cancer. The year of approval is 2020. Age category: adults.. ID: 329 Available by <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329> (In Russ.)
7. Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500
8. Vargas-Salas S, Martínez J, Urra S et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):R163-R177. doi:10.1530/erc-17-0405
9. Duick D, Klopper J, Diggans J et al. The Impact of Benign Gene Expression Classifier Test Results on the Endocrinologist–Patient Decision to Operate on Patients with Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytopathology. *Thyroid*. 2012;22(10):996-1001. doi:10.1089/thy.2012.0180
10. Titov S, Demenkov P, Lukyanov S. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol*. 2020;73(11):722-727. doi:10.1136/jclinpath-2020-206445
11. Sergiyko S, Lukyanov S, Titov S, Veryaskina Y. Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of «follicular tumor Bethesda IV». *Practical medicine*. 2019;17(4):149-152. (In Russ.) doi:10.32000/2072-1757-2019-4-149-152
12. Russ G, Bonnema S, Erdogan M, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi:10.1159/000478927
13. Titov S, Kozorezova E, Demenkov P. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):237. doi:10.3390/cancers13020237
14. Lloyd R V, Osamura R Y, Klbbpel G, Rosai J, editors (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th edition). IARC: Lyon 2017
15. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(3):338-347. doi:10.1016/j.ejso.2017.05.002
16. Bisi H, Fernandes V S, de Camargo R Y, Koch L, Abdo A H, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer*. 1989;64(9):1888-1893. doi:10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1888::aid-cncr2820640922>3.0.co;2-c

## ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Терещенко И. В.**

*МЦ «Профессорская клиника», 614000, Пермь, 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:** *Irina V. Tereshchenko., MD, Professor, endocrinologist of the 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

До настоящего времени не решены проблемы лечения подострого тиреоидита. Цель – оптимизировать лечение больных подострым тиреоидитом де Кервена, чтобы добиться снижения дозы применяемых глюкокортикоидов, сокращения сроков их применения, избежать осложнений глюкокортикоидной терапии, улучшить отдаленный прогноз. Наблюдали 37 пациенток с подострым тиреоидитом, из них 12 пациенток лечились традиционно преднизолоном в стандартных дозах. Лечение 25 больных заключалось в применении таблетированного преднизолона в дозах 20–30 мг только в первые 3 дня с последующим переходом на введение глюкокортикоидов 10 раз непосредственно в щитовидную железу путём фонофореза. Нестероидные противовоспалительные препараты назначались в первые дни заболевания: после устранения болей, исчезновения лихорадки, улучшения общего анализа крови их удавалось отменить. Для подавления гранулематозного воспаления в щитовидной железе стероидную терапию сразу сочетали с приёмом в течение 3 месяцев иммунодепрессанта – хлорохина в дозе 0,25 г/день или гидроксихлорохина 0,2 г/день. Заключение: такое комплексное лечение позволило избежать осложнений глюкокортикоидной терапии, сократить срок применения нестероидных противовоспалительных препаратов, снизить риск возникновения рецидивов подострого тиреоидита и развития гипотиреоза в отдалённом периоде.

**Ключевые слова:** подострый тиреоидит де Кервена; лечение подострого тиреоидита; гранулематозное воспаление; глюкокортикоидная терапия; хлорохин; гидроксихлорохин.

## SUBACUTE DE QUERVAIN'S THYROIDITIS. TREATMENT OPTIONS

**Tereshchenko I. V.**

*M/C «Professorial clinic», 614000, Perm, Russia*

### SUMMARY

The problems of treating subacute thyroiditis have not yet been resolved. Purpose - to optimize the treatment of patients with subacute de Quervain's thyroiditis in order to achieve a reduction in the dose of glucocorticoids used, to shorten the duration of their use, to avoid complications of glucocorticoid therapy, and to improve the long-term prognosis. We observed 37 patients with subacute thyroiditis, of which 12 patients were traditionally treated with prednisolone in standard doses. Treatment of 25 patients consisted in the use of tableted prednisolone in doses of 20–30 mg only in the first 3 days, followed by the transition to the introduction of glucocorticoids 10 times directly into the thyroid gland by phonophoresis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were prescribed in the first days of the disease: after the elimination of pain, disappearance of fever, improvement of the general blood count, they were canceled. To suppress granulomatous inflammation in the thyroid gland, steroid therapy was immediately combined with the administration of immunosuppressants for 3 months - chloroquine at a dose of 0.25 g / day or hydroxychloroquine 0.2 g / day. Conclusion: such a complex treatment made it possible to avoid the complications of glucocorticoid therapy, to shorten the period of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, to reduce the risk of recurrence of subacute thyroiditis and the development of hypothyroidism in the long-term period.

**Key words:** subacute de Quervain's thyroiditis; treatment of subacute thyroiditis; granular inflammation; glucocorticoid therapy; quinoline; hydroxyquinoline.

Подострый тиреоидит де Кервена – острое воспалительное гранулематозное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), нередко возникающее после перенесённой вирусной инфекции верхних дыхательных путей, при этом возможны аутоиммунные реакции в ЩЖ [1]. Отмечена генетическая предрасположенность к заболеванию: в 75% случаев подострый тиреоидит встречается при HLA BW25 [2]. Однако, до настоящего времени генез заболевания не ясен, а значит не решены проблемы его терапии. Хотя известно много слу-

чаев спонтанного выздоровления больных подострым тиреоидитом, тем не менее острые боли в области ЩЖ, лихорадка, утрата трудоспособности, а главное – рецидивы обострения подострого тиреоидита у 20 – 30% пациентов (подострый тиреоидит называют «ползучим» тиреоидитом, так как патологический процесс захватывает всё новые участки тиреоидной паренхимы) вынуждают сразу начинать лечение большими дозами преднизолона, причём длительным курсом [1; 3]. Почти у всех больных возникают побочные ре-

акции стероидной терапии, однако отказаться от продолжения лечения глюкокортикоидами бывает невозможно: сразу возобновляются мучительные боли в области шеи и в области ЩЖ или возникает классическая картина рецидива подострого тиреоидита. Попытки заменить глюкокортикоидную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оказались безуспешными [1; 4; 5]. Ведутся активные поиски оптимизации лечения этого заболевания, позволяющие отказаться от применения глюкокортикоидов или по крайней мере добиться снижения их дозы. Так, предложена комбинированная терапия преднизолоном с колхицином [6], лечение с добавлением лидокаина [7], фитотерапия [8] и т.д. Однако, все эти способы не вошли в широкую медицинскую практику. Относительная редкость этого заболевания [3; 5; 9] препятствует проведению контролируемых крупномасштабных многоцентровых проверок вновь предлагаемых методов лечения подострого тиреоидита. Большой интерес вызывает изучение отдалённого прогноза подострого тиреоидита, зависимости его исходов от способов лечения, в том числе от курса глюкокортикоидной терапии [5; 9]. Деструктивный процесс в ЩЖ при подостром тиреоидите всегда создаёт риск развития гипотиреоза [3; 10]. Необходимы дальнейшие поиски оптимизации лечения подострого тиреоидита.

Цель – оптимизировать лечение подострого тиреоидита де Кервена, чтобы добиться снижения дозы глюкокортикоидов и сокращения сроков их применения, а также избежать осложнений глюкокортикоидной терапии, улучшить отдалённый прогноз.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 37 пациенток с подострым тиреоидитом в возрасте 27–47 лет. У больных изучали анамнез заболевания, медицинские документы, клиническую симптоматику в начале заболевания и её динамику. Контролировали основные показатели воспаления в организме пациенток (общий анализ крови, уровень С-реактивного белка - СРБ, фибриногена) и гормональную функцию ЩЖ (содержание тиреоидных гормонов в крови – свободного трийодтиронина и свободного тироксина - св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub>, тиреотропного гормона гипофиза – ТТГ). Периодически проверяли тесты деструкции тиреоидной ткани – тиреоглобулин в крови и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ). При первом обращении больных исключали аутоиммунный хронический тиреоидит (АИТ), с этой целью исследовали антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). О размерах зоба судили по результатам пальпации ЩЖ (если боль в ЩЖ позволяла провести паль-

пацию), а также выборочно провели ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. Статистическая обработка полученных числовых показателей заключалась в вычислении среднего арифметического значения (М), стандартной ошибки (m). Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Не случайно, что среди наблюдаемых больных не было мужчин: подострый тиреоидит встречается в ≈6 раз чаще у женщин, чем у мужчин, причём может возникнуть в любом возрасте, но преимущественно в том, как у наблюдаемых пациенток. Клинические проявления подострого тиреоидита у них были классическими и соответствовали течению заболевания средней тяжести. У всех без исключения больных подострый тиреоидит развился после перенесённого ОРВИ, в среднем через 10 дней. Во всех случаях правильный диагноз поставлен несвоевременно – в среднем через две недели. У наблюдаемых пациенток не встретили сочетания подострого тиреоидита с АИТ. Уровень АТ-ТПО в крови больных не соответствовал таковому при АИТ, не превышал 17,0 МЕ/мл, что не соответствовало АИТ (норма до 5,6 МЕ/мл), в том числе уровень АТ-ТПО оставался нормальным в отдалённом периоде после тиреоидита. Почти все пациентки до постановки диагноза подострого тиреоидита проходили курсы антибиотикотерапии (препаратами разных фармакологических групп – чаще всего макролидами, цефалоспоридами, фторхинолонами) и без какого-либо эффекта. Одна пациентка отказалась вообще от медикаментозного лечения, даже когда был распознан подострый тиреоидит:

Больная М-ва, 49 лет, врач-инфекционист, через две недели после перенесённого ОРВИ почувствовала острые боли в области нижней челюсти, в челюстных суставах с иррадиацией в уши, боли в горле при глотании, резкую слабость, головную боль. Поднялась высокая температура. Лихорадка держалась стойко. Были исключены возможные инфекционные заболевания, включая некоторые тропические инфекции. После того, как проявился зоб (ЩЖ стала определяться визуально), а при пальпации ЩЖ выявлялась резкая её болезненность, тогда был поставлен диагноз подострого тиреоидита, и ей предложена глюкокортикоидная терапия: рекомендовано начать приём преднизолона с суточной дозы 60 мг. Пациентка-врач, зная, что подострый тиреоидит излечивается спонтанно, и опасаясь осложнений стероидной терапии, отказалась от медикаментозной терапии, изредка принимала НПВП. Через 2 месяца наступила ремиссия заболевания. Однако, в дальнейшем подострый тиреоидит у неё рецидивировал 4

раза, и она была вынуждена лечиться традиционно – преднизолоном и индометацином. Как и следовало ожидать, из-за позднего начала патогенетической терапии, повторных эпизодов обострения, пострадала серьёзно тиреоидная ткань, и исходом подострого тиреоидита у неё к концу 1,5 лет наблюдения явился стойкий выраженный гипотиреоз.

У остальных наблюдаемых больных тоже было острое начало заболевания, фебрильная лихорадка, аналогичный болевой синдром, как в представленном случае. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у них была в пределах 52–76 мм/час и держалась такой длительно; содержание лейкоцитов в крови не превышало норму. СРБ в среднем составлял  $38,1 \pm 2,0$  мг/л (норма 0–5 мг/л), фибриноген –  $4,9 \pm 0,9$  г/л (норма 2,0–4,0 г/л). Деструктивный тиреотоксикоз зарегистрирован у всех больных в дебюте и при рецидивах заболевания. Проникшие в кровоток тиреоидные гормоны в избыточном количестве из разрушенных фолликулов ЩЖ подавляли секрецию ТТГ; во многих случаях уровень ТТГ достигал 0,01 мМЕ/мл; это свидетельствовало о риске гипотиреоза в отдалённом периоде.

Хотя клиническая картина подострого тиреоидита была у наблюдаемых пациенток приблизительно одинаковой, но проведённая больным терапия отличалась значительно. Общепринятое лечение преднизолоном в комбинации с НПВП получили 12 пациенток (1-я группа). Первоначальный эффект был хороший: на 3-ий день исчезала лихорадка, становились менее выраженными боли в ЩЖ. Однако, у всех без исключения больных при снижении дозы глюкокортикоидов обострялись боли, и приходилось возвращаться к прежней дозе преднизолона. В ряде случаев больные самостоятельно возвращались к приёму преднизолона. Курс стероидной терапии у разных пациенток этой группы продолжался от 3-х до 12 месяцев, и в результате у всех проявились те или иные осложнения гормональной терапии: кушингоидный синдром в 4 случаях, артериальная гипертензия у 7 пациенток, стероидная миопатия у одной, нарушение углеводного обмена на фоне неалкогольной жировой болезни печени также у одной больной.

Важно отметить, что рецидивы подострого тиреоидита возникали у всех пациенток этой группы, а в 4 случаях по 3 – 4 раза. Результаты лечения не могли удовлетворять. Поэтому курс лечения 25 больным (2-я группа) был изменён следующим образом. В дебюте заболевания им назначали НПВП в стандартных дозах на 2–3 недели (индометацин, если к нему не было противопоказаний, или другие противовоспалительные препараты), а также преднизолон в суточной дозе

20 – 30 мг. Такая комбинированная терапия, как известно, в течение 2 – 3 дней нормализует температуру и устраняет или ослабляет боли в области ЩЖ. С 4-го дня таблетированный преднизолон отменяли и заменяли введением глюкокортикоидов непосредственно в ЩЖ путём фонофореза с гидрокортизоном, что проводили 10 раз. Кроме того, сразу при выявлении подострого тиреоидита этим больным назначали хлорохин (делагил 0,25 г на ночь) или гидроксихлорохин (плаквенил 0,2 г на ночь). Лечение делагилом или плаквенилом проводили в течение 3-х месяцев. Важно учесть большой период полувыведения из организма этих препаратов – более месяца, так что можно было рассчитывать, что эти препараты не допустят рецидивов подострого тиреоидита. Последующее наблюдение за больными это подтвердило: из 24 пациенток только в одном случае проявился рецидив подострого тиреоидита. Хотя известны множественные побочные действия аминохинолинов, но они встречаются лишь изредка; все наблюдаемые больные хорошо переносили лечение.

В таблице 1 представлено течение подострого тиреоидита у больных двух групп при разных способах лечения.

Из таблицы видно, что лечение больных второй группы было эффективнее, чем лечение пациенток первой группы. Боли в ЩЖ и лихорадка не рецидивировали, показатели воспаления быстро снижались до нормы. Эффективнее устранялся деструктивный процесс в ЩЖ, а поэтому впоследствии реже возникал гипотиреоз.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что глюкокортикоиды подавляют воспаление преимущественно в альтернативную и экссудативную фазы и слабо подавляют пролиферацию. Однако, при подостром тиреоидите особенностью воспалительного процесса в ЩЖ является именно пролиферативный процесс – образование гранулём: возникает очаговое скопление макрофагов, в том числе гистиоцитов, эпителиоидных гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов, гранулоцитов. Отсюда название подострого тиреоидита – гигантоклеточный, гранулематозный. Тиреоидные фолликулы в участках образования гранулём разрушаются, и постепенно происходит выраженный фиброз в ЩЖ. Глюкокортикоиды оказывают лишь временный эффект: устраняют воспалительный отёк тиреоидной ткани, тормозят выработку цитокинов, тем самым снимают боль и устраняют лихорадку, но гранулематозное воспаление при этом сохраняется. Ясно, что при этом необходимо применять лекарственные препараты, действующие все фазы воспаления. К таким препаратам можно отнести хлорохин и гидроксихлорохин, которые снижа-

## Сравнение течения подострого тиреоидита у больных двух групп при разных способах лечения

Проявление подострого тиреоидита	1-я группа n = 12	2-я группа n = 25
Боль в области щитовидной железы и шеи	Острая, разлитая боль в дебюте заболевания, рецидивировала при снижении дозы преднизолона (n=12)	Острая, разлитая боль в дебюте заболевания, при комплексном лечении не рецидивировала (n=25)
Лихорадка	Рецидивировала при снижении дозы преднизолона (n=10)	Снизилась у всех в первые 3 дня, не рецидивировала (n=25)
Скорость оседания эритроцитов	Снижалась с рецидивами, стойкой нормы достигла через 10 месяцев (n=12)	Стойко нормализовалась через 3 месяца (n=25)
C-реактивный белок	Снижался волнообразно, стойкая норма установилась через 10 месяцев (n=12)	Нормализовался через 3 месяца стабильно (n=25)
Особенности щитовидной железы	Признаки воспаления в ней были выражены (n=12), рецидивировали; в исходе фиброз в ЩЖ выражен (n=12)	Отёчность её паренхимы устранялась к 10-му дню лечения; признаки фиброза её ткани умеренные (n=25)
Рецидивы в первый год заболевания	У всех больных	Не отмечено
Тиреотоксикоз в остром периоде	У всех больных; тиреотропный гормон в пределах 0,01 – 0,2 мМЕ/мл в дебюте болезни; рецидивы тиреотоксикоза при обострении подострого тиреоидита	У всех больных; тиреотропный гормон в пределах 0,01 – 0,16 мМЕ/мл; не было рецидивов тиреотоксикоза
Показатели деструкции в ЩЖ: Тиреоглобулин (норма <60 нг/мл). Антитела к тиреоглобулину (норма ≤4,11 МЕ/мл)	Деструктивный процесс рецидивировал: колебания уровня тиреоглобулина 45,0 – 87,0; Антитела к тиреоглобулину 2,9 – 289,8	Деструктивный процесс был в дебюте: тиреоглобулин в пределах 72,5 – 276,4; тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину были повышены только в дебюте подострого тиреоидита
Гипотиреоз в исходе заболевания	В 6 случаях	Не отмечено

ют продукцию интерлейкинов (главным образом ИЛ-1 и ИЛ-6), подавляют реактивность лимфоцитов, связывают свободные радикалы, стабилизируют лизосомальные мембраны, тормозят образование дисульфидных связей в белковых молекулах воспаления, подавляют хемотаксис лейкоцитов и фагоцитоз, снижают внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов, подавляют активность ряда ферментов (фосфолипазы, холинэстеразы, протеазы, гидролазы и других), участвующих в синтезе воспалительных белков и в образовании простагландинов, фибриногена, фибронектина, тем самым оказывают обезболивающее и жаропонижающее действие. Таким образом, применение далагила и плаквенила для лечения подострого тиреоидита является обоснованным, что подтвердили результаты лечения больных второй группы.

Применение фонофореза с гидрокортизоном в комплексном лечении подострого тиреоидита также является обоснованным, поскольку при этом глюкокортикоиды концентрируются только в ткани ЩЖ и не оказывают воздействия на весь организм в целом, так что удаётся избежать их побочных действий. Они снимают боль и отёк тиреоидной ткани и разрушение фолликулов ЩЖ. Кроме того, ультразвук стимулирует регенерацию в очаге воспаления, оказывает местный фибринолитический эффект и рассасывающее действие на возникающую фиброзную ткань в ЩЖ. Процедуры фонофореза проводят 10 раз в импульсном режиме, что позволяет избежать теплового воздействия, не желательного для тиреоидной ткани. Важно, что такое физиотерапевтическое лечение обладает выраженным последствием.

По данным литературы, существует методика лечения подострого тиреоидита только НПВП без глюкокортикоидов [3; 4]. Однако, при этом чаще возникают рецидивы подострого тиреоидита и в исходе заболевания также чаще развивается гипотиреоз [3]. Некоторыми авторами было отмечено, что в ряде случаев у больных подострым тиреоидитом в процессе лечения преднизолоном обнаруживалась резистентность к глюкокортикоидам, что вынуждало проводить им тиреоидэктомию [11; 12]. Наблюдаемым нами больным такие варианты лечения не применялись. Хотя результаты предложенного нами лечения подострого тиреоидита де Кервена оказались удовлетворительными, необходимы дальнейшие поиски новых способов лечения заболевания. Пока нет ответов на вопрос, почему воспалительный процесс в ЩЖ грануломатозный, и почему грануломатозное воспаление в ЩЖ может прекратиться спонтанно, без какого-либо лечения. Очевидно, в ближайшем будущем из-за пандемии COVID 19 подострый тиреоидит де Кервена станет распространённым заболеванием: в литературе появляется всё больше сообщений о возникновении подострого тиреоидита на фоне или в результате COVID 19 [13; 14]. Таким образом, проблема лечения подострого тиреоидита остаётся актуальной.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ лечения подострого тиреоидита заключается в применении таблетированного преднизолона в дозах 20 -30 мг только в первые 3 дня с последующим переходом на введение глюкокортикоидов 10 раз непосредственно в щитовидную железу путём фонофореза с гидрокортизоном. Нестероидные противовоспалительные препараты назначали в первые дни: после устранения болей, исчезновения лихорадки, улучшения общего анализа крови их удавалось отменить. Для подавления гранулематозного воспаления в щитовидной железе стероидную терапию сразу сочетали с приёмом в течение 3 месяцев иммунодепрессантов - хлорохина в дозе 0,25 г/день или гидроксихлорохина 0,2 г/день. Такое комплексное лечение позволило избежать осложнений глюкокортикоидной терапии, сократить срок применения нестероидных противовоспалительных препаратов, снизить риск возникновения рецидивов подострого тиреоидита и развития гипотиреоза в отдалённом периоде.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). *Concilium Medicum*. 2019;21(12):10-22. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190683.
2. Stasiak M., Tymoniuk B., Michalak R., Stasiak B. Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B\*18:01, DRB1\*01 and – C\*04:01 – the Significance of the New Molecular Background. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):534. doi: 10.3390/jcm9020534.
3. Sencar M. E., Kalapkulu M., Sakiz D., Hepsen S., Kus A., Akhanli P., Unsul I. O., Kizilqul M., Ucan B., Ozbek M., Cakal E. An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci. Rep.* 2019;9(1):16899. doi: 10.1038/s41598-019-53475-w.
4. Alfadda A. A., Sallam R. M., Elawad G. E., AIDhukair H., Alyahya M. M. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:794943. doi: 10.1155/2014/794943.
5. Gorges J., Ulrich J., Keck C., Muller-Wieland D., Diederich S., Janssen O. E. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*; 2020;128(11):703-708. doi: 10.1055/a-0998-8035.
6. Tian Z., Su Y., Zhang X., Guan O. Successful Management of Recurrent Subacute Thyroiditis by Adding Colchicine to Glucocorticoid Treatment: A Case Series Study. *Horm. Vetab. Res.* 2020;52(10):712-717. doi: 10.1055/a-1148-2260.
7. Ma S.- G., Bai F., Cheng L. A novel Treatment for subacute Thyroiditis: administration of a Mixture of Lidocaine and Dexamethasone using an Insulin Pen. *Mayo. Clin. Proc.* 2014;89(6):861-862. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.03.013.
8. Luo H., Lu M., Pei X., Xia Z. Chinese Herbal Medicine for subacute Thyroiditis: a systematic Review of randomized controlled Trials. *J. Tradit. Chin. Med.* 2014;34(3):243-253. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60086-8.
9. Zhao N., Wang S., Cui X., Huang M., Wang S. - W., Li Y., Zhao L., Wan W., Li Y. - S., Shan Z., Teng W. - P. Two-Years Prospective Follow-Up Study of Subacute Thyroiditis. *Mayo. Clin. Proc.* 2020;11:47. doi: 10.3389/fendo.2020.00047.
10. Stasiak M., Tymoniuk B., Stasiak B., Lewinski A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis is HLA-Dependent. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1089. doi: 10.3390/ijms20051089.
11. Mazza E., Quagliano F., Suriani A., Palestini N., Gottero C., Leli R., Taraglio S. Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature.

Case Rep. Endocrinol. 2015;2915:138327. doi: 10.1155/2015/138327.

12. Partanos C., Thanasa A. - A., Aggeli C., Poulianitis N., Tsipras I. Thyroidectomy for painful Subacute Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment. *Am. Surg.* 2020Dec.9;3134820960080. doi: 10.1177/0003134820960080.

13. Juan M., Florencio M., Joven M. H. Subacute Thyroiditis in a Patient with Coronavirus Disease 2019. *AACE Clin. Case Rep.* 2020;6(6):e361-e364. doi: 10.4158/ACCR-2020-0524.

14. Ruggeri R. M., Campenni A., Siracusa M., Frazzetto G., Gullo D. Subacute Thyroiditis in a Patients infected with SARS-COV-2: an Endocrine Complication linked to the COVID -19 Pandemic. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w.

## REFERENCES

1. Troshina U. A., Panfilova E. A., Mikhina M. S., Sviridonova M. A. Thyroiditis. Methodical recommendations (to help a practical doctor). *Concilium Medicum.* 2019;21(12):10-22. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.12.190683.

2. Stasiak M., Tymoniuk B., Michalak R., Stasiak B. Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B\*18:01, DRB1\*01 and – C\*04:01 – the Significance of the New Molecular Background. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):534. doi: 10.3390/jcm9020534.

3. Sencar M. E., Kalapkulu M., Sakiz D., Hepsen S., Kus A., Akhanli P., Unsul I. O., Kizilqul M., Ucan B., Ozbek M., Cakal E. An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci. Rep.* 2019;9(1):16899. doi: 10.1038/s41598-019-53475-w.

4. Alfadda A. A., Sallam R. M., Elawad G. E., AIDhukair H., Alyahya M. M. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:794943. doi: 10.1155/2014/794943.

5. Gorges J., Ulrich J., Keck C., Muller-Wieland D., Diederich S., Janssen O. E. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes;* 2020;128(11):703-708. doi: 10.1055/a-0998-8035.

6. Tian Z., Su Y., Zhang X., Guan O. Successful Management of Recurrent Subacute Thyroiditis by Adding Colchicine to Glucocorticoid Treatment: A Case Series Study. *Horm. Vetab. Res.* 2020;52(10):712-717. doi: 10.1055/a-1148-2260.

7. Ma S.- G., Bai F., Cheng L. A novel Treatment for subacute Thyroiditis: administration of a Mixture of Lidocaine and Dexamethasone using an Insulin Pen. *Mayo. Clin. Proc.* 2014;89(6):861-862. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.03.013.

8. Luo H., Lu M., Pei X., Xia Z. Chinese Herbal Medicine for subacute Thyroiditis: a systematic Review of randomized controlled Trials. *J. Tradit. Chin. Med.* 2014;34(3):243-253. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60086-8.

9. Zhao N., Wang S., Cui X., Huang M., Wang S. - W., Li Y., Zhao L., Wan W., Li Y. - S., Shan Z., Teng W. - P. Two-Years Prospective Follow-Up Study of Subacute Thyroiditis. *Mayo. Clin. Proc.* 2020;11:47. doi: 10.3389/fendo.2020.00047.

10. Stasiak M., Tymoniuk B., Stasiak B., Lewinski A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis is HLA-Dependent. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1089. doi: 10.3390/ijms20051089.

11. Mazza E., Quagliano F., Suriani A., Palestini N., Gottero C., Leli R., Taraglio S. Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature. *Case Rep. Endocrinol.* 2015;2915:138327. doi: 10.1155/2015/138327.

12. Partanos C., Thanasa A. A., Aggeli C., Poulianitis N., Tsipras I. Thyroidectomy for painful Subacute Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment. *Am. Surg.* 2020Dec.9;3134820960080. doi: 10.1177/0003134820960080.

13. Juan M., Florencio M., Joven M. H. Subacute Thyroiditis in a Patient with Coronavirus Disease 2019. *AACE Clin. Case Rep.* 2020;6(6):e361-e364. doi: 10.4158/ACCR-2020-0524.

14. Ruggeri R. M., Campenni A., Siracusa M., Frazzetto G., Gullo D. Subacute Thyroiditis in a Patients infected with SARS-COV-2: an Endocrine Complication linked to the COVID -19 Pandemic. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w.

## СТРОМАЛЬНЫЙ ТЕКОМАТОЗ ЯИЧНИКОВ КАК СЛЕДСТВИЕ БЛИЗКОРОДСТВЕННОГО БРАКА?

**Атаманов В. М.**

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, 614000, Петропавловская, 26, Пермь, Россия.

**Для корреспонденции:** Атаманов Вадим Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, e-mail: atamanov\_vm@list.ru

**For correspondence:** Vadim M. Atamanov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, e-mail atamanov\_vm@list.ru

### Information about author:

**Atamanov V. M.**, <http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

### РЕЗЮМЕ

Автор наблюдал пациентку, рождённую в близкородственном браке, у которой с детского возраста наблюдался чёрный акантоз, прогрессирующий гирсутизм, диспластическое ожирение, гипогонадизм. Только в 20 лет диагностирована врождённая (генетическая) форма стромального текоматоза яичников, доказанная патогистологическим заключением. Возможно, это одно из первых описаний этой патологии у ребенка, появившегося в близкородственном браке. Описаны сложности дифференциальной диагностики этого редко встречающегося заболевания у юных и молодых пациенток.

**Ключевые слова:** Чёрный акантоз, диспластическое ожирение, гиперандрогения, женский гипогонадизм, очаговый текоматоз, инсулинрезистентность.

## STROMATIC OVARIAN TECOMATOSIS AS A CONSEQUENCE OF A CLOSELY RELATED MARRIAGE?

**Atamanov V. M.**

Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, 614000, Perm, Russia.

### SUMMARY

The author observed a patient born in a closely related marriage, who from childhood had black acanthosis, progressive hirsutism, dysplastic obesity, and hypogonadism. Only at the age of 20, a genetic form of ovarian stromal tecomatosis was diagnosed, which was proved by a pathological conclusion. Perhaps this is one of the first descriptions of this pathology that appeared in a related marriage. The difficulties of differential diagnosis of this rare disease in young and young patients are described.

**Key words:** Black acanthosis, dysplastic obesity, hyperandrogenism, female hypogonadism, focal tecomatosis, insulin resistance.

Синдромы гиперандрогений у девушек и женщин нередко встречаются в практике врачей эндокринологов, эндокринных хирургов и гинекологов. Проявление гирсутизма, а иногда и вирилизма предполагает исключение врачом болезни Иценко-Кушинга, кортикостеромы, андростеромы, вирилизирующей опухоли яичников, врождённой вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников, влияние лекарственных препаратов [1-3]. Наверное, самая частая причина гирсутизма у женщин – это различные варианты поликистоза яичников (синдром Штейна-Левентала, гипоталамический синдром пубертатного периода у девочек) [1; 4; 5]. Стромальный текоматоз яичников (СТЯ) ранее рассматривался в рамках синдрома поликистозных яичников [6-10].

Нами наблюдалась больная Н. 20 лет. Жалобы на усиленный рост волос на лице, больше руках, ногах, туловище, повышенная пигментация кожи, больше в области складок, отложение жира преимущественно на предплечьях, голени, лице. Па-

циентка отмечает частые головные боли, сообщает, что страдает от своего необычного внешнего вида.

Из анамнеза болезни известно, что родилась в близкородственном (инбредном) браке II порядка (дядя – брат отца и племянница – родители пациентки). Мать пациентки 5 лет лечилась от бесплодия, и наблюдаемая нами пациентка 1-й ребенок. Беременность была переносимой, родоразрешение – кесарево сечение, вес при рождении 3 кг, длина 54 см. В детские годы – склонность к респираторным заболеваниям, была тяжелая пневмония. С детских лет ожирение тазового пояса, детский эндокринолог предполагал наличие неполного синдрома Лоуренс-Муна-Бидля, который в дальнейшем отвергли. В пубертатном периоде детские эндокринологи зафиксировали наличие прогрессирующей пигментации в складках кожи, головные боли (обнаружили ранний краниостеноз, вероятно, на фоне избытка андрогенов, стимулирующих явления оссификации), снижение

зрения, папилломатоз на лице, гипергидроз, повышенный аппетит, грубые, розовые стрии на плечах, шее, ягодицах, прогрессирующее оволощение по всему телу.

В подростковом возрасте (15 лет) - осмотр гинеколога: месячные с 14 лет, 2-3 раза в год, очень малым объёмом, инфантильная матка, первичный склерокостоз яичников. При обследовании в этот период: половой хроматин – 20%, умеренное повышение 17-оксипрогестерона, при нормальном содержании дигидроэпиандростерона, значительном повышении тестостерона до 13,5 нмоль/л при норме 0,8-2,7 (1,28±0,35), нормальном содержании ЛГ и ФСГ, умеренном повышении эстрадиола и нормальном содержании кортизола. Кардиоинтервалография: исходная симпатикотония. Вегетативная реактивность гиперсимпатикотоническая. Врач-генетик высказывал предположение о наличии синдрома Мишера (сочетание доброкачественной формы чёрного акантоза, гипертрихоза, инфантилизма, предиабета) [10; 11].

Черты лица грубые, крупный нос, на коже следы множественных эпиляций. Своеобразие внешнего вида привлекает внимание детей по причине необычного внешнего вида несвойственного женскому полу. Избыточное отложение жира на голених затрудняет ходьбу, приводит к трению медиальных поверхностей, что приводит к значительному огрублению кожи, появлению мозолей. Гемодинамика, система дыхания без патологии. Рост 165 см, вес 85 кг.

В 20-летнем возрасте пациентка направлена на консультацию в Российский эндокринологический научный центр, где впервые высказали диагностическое предположение о наличии у больной стромального текоматоза яичников, инсулинрезистентности. Клинические проявления, описанные выше, в подростковом периоде несколько усилились. Отложение жира на лице, голених предплечьях, прогрессирующий гирсутизм, явления чёрного акантоза, розовые полосы растяжения кожи.

Больная имеет среднее экономическое образование, работает по специальности, адекватна, живет с родителями, стоически переносит своё заболевание, явные невротические проявления отсутствуют, отношения в семье нормальные, но есть желание компенсировать своё состояние, улучшить внешний вид, восстановить месячный цикл.

Данные обследования. Общий анализ крови и мочи – без патологии. Биохимия крови (АСТ, АЛТ, общий холестерин, триглицериды, общий белок, креатинин, калий, натрий, кальций) в норме. Выявлено повышение триглицеридов до 7,1 ммоль/л, при норме 0,45-1,68 ммоль/л., умеренное повышение гликемии (4,09; 6,7; 6,2; 5,4 ммоль/л,

при норме 3,9-5,8 ммоль/л). Гликированный гемоглобин (Hb A1c) – 5,8% (норма до 6,4%)

*Гормоны:* эстрадиол – 713 пмоль/л (норма 50-620), тестостерон - 15,0 нмоль/л (норма до 2,7), ЛГ (лютеонизирующий гормон) - 4,2 Ед/л (норма 3-12), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) – 2,3 Ед/л (норма 1,6-6,6). ДГАС (дигидроэпиандростерон) – 1315 нмоль/л (норма 1000-5500), 17 ОП (17-оксипрогестерон) – 7,9 нмоль/л (норма 1,1-5,9). ИРИ (иммунно-реактивный инсулин) – до нагрузки глюкозой – 85,5 мкЕд/мл (норма 2,1-30,8), через 2 часа – более 300 мкЕд/л. Анализ суточной мочи на кортизол: 295 нмоль/л (норма 120-400). Секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ) – 163,5 ммоль/л (норма 15-120)

*Электрокардиограмма:* синусовый ритм, ЧСС 60 в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада передней ножки пучка Гиса.

*УЗИ малого таза:* Матка в антефлексию, угол между телом и шейкой сглажен, размеры 3,9х2,2х3,5 см, шейка матки 2,8 см, эндометрий 0,4 см. Миометрий однородный. Правый яичник: 6,4х3,5х4,7, объём 55,3 см<sup>3</sup>. Левый яичник 6,0х3,4х5,1 см, объём 54 см<sup>3</sup>. Фолликулов много, все не более 0,4 см, строма яичников гипертрофирована. Капсула яичников визуализируется, плотная. Заключение: гипоплазия матки 12-13 лет. Эхографически поликистозные яичники.

*Магнитно-резонансная томография головного мозга:* без патологии. Кариотипирование: кариотип 46 XX.

Рентген-денситометрия поясничного отдела позвоночника: патологии не выявлено.

В качестве предоперационной подготовки проведено лечение инсулинрезистентности: метформин 500 мг – 3 раза в день.

Проведена лапароскопическая клиновидная резекция обоих яичников.

*Гистологическое заключение:* очаговый текоматоз яичников. Послеоперационный период протекал без осложнений.

*Последующее лечение:* Дюфастон 1 т 2 раза в день (10 дней), Клостильбегит 50 мг с 5 по 9 день цикла. На фоне лечения – положительная динамика: цикл регулярный, ректальная температура двуфазная, замедление роста волос.

В дальнейшем проводились пластические операции на лице, коррекция носа, удаление избытков жировой ткани и на предплечьях и голених, удаление мозолей на медиальных поверхностях голених. В дальнейшем больная усыновила ребенка из детского дома и вместе со своими родителями занимается его воспитанием.

**Диагноз.** Врожденная (генетически обусловленная) форма стромального текоматоза яичников, очаговый вариант: гиперандрогения, пер-

вичный женский гипогонадизм, чёрный акантоз, диспластическое ожирение.

Однократно к нам на консультацию приходила младшая родная сестра пациентки: у неё более женственное лицо, чем у старшей сестры, нет явлений черного акантоза, менее выраженное проявление гирсутизма, гипермастия, повышенный вес преимущественно за счет мышечной ткани, ярко выраженный в области плечевого пояса, олигоменоррея. Больная с ярко выраженным неврастеническим синдромом. От дальнейшего обследования и лечения она отказалась. Можно предполагать наличие у этой больной более легкого варианта СТЯ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина обсуждаемого заболевания у пациентки Н. развивалась на протяжении всей ее жизни. Патология по-разному оценивалась педиатрами, генетиками, терапевтами, эндокринологами и гинекологами. Первоначально пигментация кожи с гиперкератозом и акантозом интерпретировалась как генетически детерминированная болезнь Лутца–Мишера [7]. Если бы педиатры оценили изменения кожи как «андрогензависимую дермопатию», то были бы вынуждены искать и причину избытка андрогенов. Однако, в дальнейшем интерпретация развивающейся патологии понималась как наследственная доброкачественная форма чёрного акантоза. Эта патология может сочетаться с различными пороками развития [1; 2]. Диспластическое ожирение, синдром гиперандрогении с андрогенной дермопатией, чёрный акантоз и женский гипогонадизм (детский размер матки и влагалища и очень небольшой объем менструации 2-3 раз в год) свидетельствует о наличии у пациентки системного, генетически детерминированного заболевания.

Наиболее актуальной и широко обсуждаемой причиной гиперандрогении, как в эндокринологии, так и в гинекологии, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В настоящее время СПКЯ - это диагноз, требующий исключения других расстройств, которые могут возникать под видом СПКЯ [1; 2; 4]. Прежде всего, необходимо исключить наличие самостоятельного заболевания эндокринной системы с гиперандрогенией и хронической ановуляцией, то есть патологии, которая может привести к СПКЯ. Прежде всего, необходимо дифференцировать пубертатно-юношеский диспитуитаризм и аналогичное заболевание у взрослых – гипоталамо-гипофизарную дисфункцию с ожирением. Также необходимо исключить врожденную вирилизирующую гиперплазию коры надпочечников (классический и не-

классический варианты), опухоли надпочечников и яичников [1; 3].

Обнаружение плотных, мелкокистозных, значительно увеличенных яичников с плотной стромой на УЗИ органов малого таза позволило определить синдром поликистоза, а гистологическое заключение с высокой точностью определило нозологию заболевания, как стромальный, очаговый текоматоз яичников.

Первое описание клиники и гистологической картины стромального текоматоза яичников относится к 1942 году [6]. В последующие годы возникали споры о нозологической самостоятельности этого заболевания в структуре синдрома поликистозных яичников. В работах российских ученых-эндокринологов, гинекологов, патологоанатомов доказана самостоятельная клиническая и гистологическая картина заболевания. [7; 10]. М. Е. Бронштейн понимает морфологию СТЯ как «гиперплазию интерстициальной ткани яичников и появление групп гипертрофированных эпителиоидных клеток, которые образуют очаги различных размеров без какой-либо связи с фолликулами» [7].



Рис. 1. Гирсутизм у молодой женщины [12].

В доступной медицинской литературе мы не нашли описаний наследственной формы стромального текоматоза яичников. Пациентка Н. родилась в инбредном (близкородственном) браке, то можно предположить активацию ранее подавленного мутантного гена у матери или отца, учитывая, что аналогичная клиника заболевания имеется у младшей сестры нашей пациентки.

Близкородственные браки - самый короткий путь к рождению детей с неизлечимыми наследственными заболеваниями. У детей, рожденных в близкородственном браке, отклонения в развитии, наследственные аномалии достигают 31%. Врачи в Азербайджане, Дагестане и Таджикистане чаще встречаются с врожденной патологией эритроцитов (серповидно-клеточная анемия, де-

фицит глюкозо-6-дегидрогеназы), генетической аномалией, зафиксированной в районах высокой заболеваемости малярией (эти люди малярией не заражаются), и высокой частотой инбредных браков. В аутбредных (неродственных) браках частота рождения детей с аномалиями составляет около 6,1%. Наблюдается увеличение гомозиготных рецессивных аллелей у детей, рождённых в инбредном браке. Течение беременности в близкородственном браке чаще осложняется угрозой прерывания в 11,7%, задержкой развития плода в 18,1% [15; 16]. Закон запрещает родственные браки 1-го порядка (брат и сестра, отец и дочь, мать и сын), но нет закона, запрещающего близкородственные браки 2-го, 3-го порядка (с двоюродными братьями, сестрами и братьями родителей).

Можно предположить, что на фоне близкородственного брака рецессивный ген родителей становится пенетрантным и проявляется в виде ферментативной аномалии ароматазы у плода. Аналогией может служить такое наследственное заболевание, как врожденная вирилизующая гиперплазия коры надпочечников, которая развивается из-за аномалии ферментов 21-гидроксилазы или 11 $\beta$ -гидроксилазы, что приводит к снижению образования минералкортикоидов и избытку андрогенов. Результатом этого процесса является синдром вирилизации.

В яичниках стероидогенез отличается от надпочечников, и овариальная ароматаза (цитохром P-450 XIXA1, КФ 1.14.14.1) отвечает за превращение тестостерона в эстрадиол. Ароматаза – единственный фермент, который, при снижении его активности может нарушить образование эстрадиола и привести к избытку тестостерона. Этот процесс запускается лютеонизирующим гормоном. Было показано, что при фармакологической блокаде ароматазы увеличивается содержание тестостерона в крови, появляется чрезмерное выпадение волос, акне, приливы жара и повышенное потоотделение [16]. В нашем наблюдении уровень тестостерона повышен в 7 раз, но уровень эстрадиола также умеренно повышен. Известно, что образование эстрогена, а затем и эстрадиола происходит в других тканях, главным образом в жировой ткани, где участвует другой изофермент ароматазы, который запускается другим (не ЛГ) механизмом [16]. Эту закономерность можно объяснить одновременным значительным повышением тестостерона, умеренным повышением эстрадиола и содержанием ЛГ, граничащим с нижней границей нормы.

Выявление у наблюдаемой нами пациентки розовых стрий на коже чаще свидетельствует о функциональной гиперкортизолемии, что не подтверждается данными исследования уровня кортизола (кортизол суточной мочи в норме).

Возможно, в подростковый период умеренное увеличение кортизола наблюдалось (краниостеноз и как следствие внутричерепная гипертензия, неблагоприятный гормональный баланс, провоцирующий хронический стресс).

Учитывая, что мы не предполагаем нарушений надпочечникового стероидогенеза, то умеренное повышение 17-оксипрогестерона объясняем также снижением активности овариальной ароматазы, затрудняющей трансформацию тестостерона в эстрадиол и опосредованно избыток тестостерона тормозит переход 17-ОП в андростендион и далее в тестостерон [10; 16].

Значительное увеличение иммунореактивного инсулина при отсутствии гипогликемий указывает на резистентность к инсулину и снижение рецепции инсулина. У нашей пациентки можно предположить и другие нарушения рецепции к гормональным факторам. Умеренное увеличение СССГ пациента может быть объяснено реакцией организма с целью инактивации части андрогенов или наличием аномалии рецепции к андрогенам.

Мы предполагаем, что генетическая аномалия фермента ароматазы яичников лежит в основе врожденной, генетически детерминированной формы врожденного стромального текоматоза яичников. Это крайне редкая патология у девочек и женщин в молодом возрасте и довольно часто встречается в пременопаузе, постменопаузе, в менопаузе. Стромальный текоматоз яичников описывается как приобретенное заболевание у женщин в пременопаузе или в постменопаузе. Выявленные гиперпластические процессы в эндометрии в 33-37% обусловлены текоматозом яичников, однако синдром гиперандрогении регистрируется у 3-4% пациенток [13; 14].

Гребенкин Б. Е. и соавторы выявили наличие стромального текоматоза яичников у 90% женщин с рецидивирующими гиперпластическими процессами в эндометрии и маточными кровотечениями в пременопаузе [9]. Известно, что в менопаузальном периоде изменяется функционирование системы гипоталамус-гипофиз-яичники, повышается уровень гонадотропинов, что провоцирует снижение чувствительности к ЛГ ткани яичников, изменение структуры рецепторов. В то же время описанные процессы могут активировать клетки стромы яичников, способствовать гиперплазии и лютеонизации клеток теки, и как результат увеличить секрецию тестостерона. В результате в эндометрии развиваются гиперпластические процессы с метрорагией и возможной опухолевой трансформацией.

Явления вирилизации у пациенток в менопаузе с приобретенным стромальным текоматозом обычно незначительны. Если раньше появление умеренного гирсутизма у некоторых пожилых

женщин врачи объясняли «увяданием» яичников и более значимой секрецией андрогенов надпочечниками, то с нашей точки зрения, это результат повышенной секреции андрогенов «собственными» яичниками. Пожилые женщины с ожирением более «женственны» из-за чрезмерной секреции эстрогенов жировой тканью.

При вирилизующей опухоли яичников (андробластома яичника, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига), надпочечников (андростерома, андробластома) гирсутизм активно развивается в течение короткого периода, появляется барифония, гипертония, гипергликемия, нет такого длительного анамнеза как в наблюдаемой нами ситуации. Опухоль можно обнаружить при компьютерной или магнитнорезонансной томографии [2].

Около 80 лет назад редкое заболевание для девочек, девушек и молодых женщин было описано как «Стромальный текоматоз яичников». Однако, этиологические факторы, механизмы патогенеза, пределы нозологии и варианты лечения до сих пор не до конца ясны. Мы предполагаем наличие наследственного фактора в развитии этой патологии. По нашему мнению, надо также выделять в отдельную форму «стромальный текоматоз яичников» у женщин в пре-, менопаузе и постменопаузе. По-видимому, при данной патологии действуют другие механизмы этиологии и патогенеза, однако значительное повышение содержания андрогенов в крови и тканях, клиника гиперандрогении обуславливает сходство проявлений заболевания.

#### ВЫВОДЫ

1. Нами дана клиническая и гормональная характеристика гистологически доказанного стромального текоматоза яичников у больной, рождённой в близкородственном браке.

2. Мы предполагаем в наблюдаемой нами клинической ситуации ферментную аномалию стероидогенеза – генетически обусловленное изменение (снижение) активности овариальной ароматазы яичников.

3. При обследовании девушек и молодых женщин с синдромом гиперандрогении и поликистозом яичников необходимо исключать ферментные и опухолевые заболевания надпочечников и яичников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Никонова Л. В., Тишковский С. В., Бутрим О. С., Давыдчик Э. В. Клинико-гормональные варианты синдрома гиперандрогении.

Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018; 16(5):542-548. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-542-548

2. Сухонослова Е. Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников. Дальневосточный медицинский журнал. 2015; 4:128-133.

3. Калашникова М. Ф., Лиходей Н. В., Тюльпаков А. Н., Федорова Е. В., Брюнин Д. М., Бахвалова А. А., Глушакова М. А., Смирнова С. А., Фадеев В. В. Вирилизующая опухоль яичника: проблемы дифференциальной диагностики. Проблемы эндокринологии. 2019; 65(5):273-277. doi:10.14341/probl0222

4. Мохорт Т.В. Неклассическая форма врождённой дисфункции коры надпочечников. Здоровоохранение. 2015; 8:51-56.

5. Микитюк М.Р., Хижняк О.О. Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии. Международный эндокринологический журнал. 2020; 16(8):662-668. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887

6. Geist S. H., Geines J. A. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1942; 43:975-983.

7. Бронштейн М. Э. Гистологические и гистохимические изменения в яичниках при синдроме Штейна – Левенталя: Автореферат дисс. канд. мед наук. М.:1968.

8. Мальцева М. Ф., Пищулин А. А., Бронштейн М. Э. Стромальный текоматоз яичников. Проблемы эндокринологии. 1996; 42(3):40-5. doi:10.14341/probl12046

9. Гребёнкин Б. Е., Барабадзе Б. З., Палакян Л. П. Рецидивирующий гиперпластический процесс эндометрия на фоне текоматоза яичников в пременопаузе. Пермский медицинский журнал. 2011; 28(4):59-62.

10. Снарская Е. С., Кочубеева П. А. Черный акантоз. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(5):13-15.

11. Слесаренко Н. А., Утц С. Р., Еремина М. Г., Муратова Д. С., Денисов С. Н. Случай перфорирующего серпингирующего эластоза (болезнь Лютца-Мишера). Клиническая дерматология и венерология. 2014; 6:35-38. doi: 10.17116/klinderma2014635-38.

12. <https://ikb4.ru/meditsinskie-preparaty/girsutizm-u-zhenshhin-factory-riska-razvitiya-tipichnye-priznaki-metody-obsledovaniya-i-terapii-vozmozhnye-posledstviya.html>. Онлайн доктор.

13. Бобджонова О. Б., Абдурахманова Ф. М. Родственный брак как медико-социальная проблема. Российский медико-биологический вестник им. академика Павлова И.П. 2020; 28(2):249-258. doi:10.23888/PavlovJ2020282249-258

14. Ясинская И.М., Сумбаев В.В. Универсальная и комплексная энзимология ароматазы.

Проблемы эндокринологии. 2006; 52(1):39-47. doi:10.14341/probl200652139-47

15. Хасанов А. А., Журавлёва В. А., Липатова И. А. Стромальный гипертекоз яичников. Казанский медицинский журнал. 2014; 95(5):692-696.

16. Магомедова А. Ш., Омаров Н. С.-М. Влияние близкородственных браков на течение беременности и родов. Аллергология и иммунология. 2017; 17(1): 49

## REFERENCES

1. Nikonova L. V., Tishkovsky S. V., Butrim O. S., Davydchik E. V. Clinical and hormonal variants of hyperandrogenism syndrome. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16(5):542-548. doi:10.25298/2221-8785-2018-16-5-542-548

2. Sukhonosova E. L. Modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. Far Eastern Medical Journal. 2015; 4:128-133.

3. Kalashnikova M. F., Likhodey N. V., Tulpakov A. N., Fedorova E. V., Bryunin D. M., Bakhvalova A. A., Glushakova M. A., Smirnova S. A., Fadeev V. V. Virilizing ovarian tumor: problems of differential diagnosis. Problems of endocrinology. 2019; 65(5):273-277. doi:10.14341/probl0222

4. Mohort T. V. Non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex. Healthcare. 2015; 8:51-56.

5. Mikityuk M. R., Khizhnyak O. O. Hyperandrogenism syndrome: diagnosis and treatment from the standpoint of clinical endocrinology. International Journal of Endocrinology. 2020; 16(8):662-668. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887

6. Geist S. H., Geines J. A. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1942; 43:975-983.

7. Bronstein M. E. Histological and histochemical changes in the ovaries in Steit-

Leventhal syndrome: Abstract of dissertation. kand. med nauk. M.: 1968.

8. Maltseva M. F., Pishchulin A. A., Bronstein M. E. Stromal ovarian tecomatosis. Problems of endocrinology. 1996; 42(3):40-5. doi:10.14341/probl12046

9. Grebenkin B. E., Barabadze B. Z., Palakyan L. P. Recurrent hyperplastic process of the endometrium against the background of ovarian tecomatosis in premenopause. Perm Medical Journal. 2011; 28(4):59-62.

10. Snarskaya E. S., Kochubeeva P. A. Black acanthosis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015; 18(5):13-15.

11. Slesarenko N. A., Utts S. R., Eremina M. G., Muratova D. S., Denisov S. N. The case of perforating serpentine elastosis (Lutz-Miescher disease). Clinical dermatology and venerology. 2014; 6:35-38. doi:10.17116/klinderma2014635-38.

12. <https://ikb4.ru/meditsinskie-preparaty/girsutizm-u-zhenshhin-factory-riska-razvitiya-tipichnye-priznaki-metody-obsledovaniya-i-terapii-vozmozhnye-posledstviya.html>. Online doctor.

13. Bobdzhonova O. B., Abdurakhmanova F. M. Related marriage as a medical and social problem. Russian Medical and Biological Bulletin named after academician Pavlova I. P. 2020; 28(2):249-258. doi:10.23888/PavlovJ2020282249-258

14. Yasinskaya I. M., Sumbayev V. V. Universal and complex enzymology of aromatase. Problems of endocrinology. 2006; 52(1):39-47. doi:10.14341/probl200652139-47

15. Khasanov A. A., Zhuravleva V. A., Lipatova I. A. Stromal ovarian hyperthecosis. Kazan Medical Journal. 2014; 95(5):692-696.

16. Magomedova A. Sh., Omarov N. S.-M. The influence of closely related marriages on the course of pregnancy and childbirth. Allergology and immunology. 2017; 17(1): 49

## УЗИ КАК МЕТОД СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

**Безруков О. Ф., Зима Д. В., Черноротов В. А., Костенич В. С.**

*Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, ФГОУ «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 2950051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Безруков Олег Филиппович, д.мед.н., профессор, зав. хирургическим отделением Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, ФГОУ «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», e-mail: klinika\_csmu@mail.ru

**For correspondence:** Oleg F. Bezrukov, MD, Professor, Head of surgical department Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke, Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: klinika\_csmu@mail.ru

### Information about author:

**Bezrukov O. F.**, <https://orcid.org/0000-0002-0161-8959>

**Zima D. V.**, <https://orcid.org/0000-0003-47732-0311>

**Chernorotov V. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

**Kostenich V. S.**, <https://orcid.org/0000-0001-5733-6953>

### РЕЗЮМЕ

Цитокиновый «шторм», наблюдаемый при заболевании COVID-19, обусловлен нарушением адаптации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы с повреждением ткани щитовидной железы. Целью работы является анализ УЗИ-картины щитовидной железы, наблюдаемой через 1-2 месяца после перенесенного COVID-19. УЗИ-картину можно сравнить с «морской пеной», обусловленной диффузно-неоднородной картиной с увеличенными макрофолликулами и участками некроза без чётких контуров. Цитологическая картина этих участков характеризуется наличием лимфоидных клеток с краш-артефактами, отсутствием коллоида, с реактивной атипией тироцитов.

**Ключевые слова:** УЗИ щитовидной железы, заболевания щитовидной железы, COVID-19, гормональный статус щитовидной железы.

### ULTRASOUND AS A SCREENING METHOD IN THE POST-COVID PERIOD

**Bezrukov O. F., Zima D. V., Chernorotov V. A., Kostenich V. S.**

*Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke, Vernadsky Federal University, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The cytokine "storm" seen in COVID-19 disease is due to impaired adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid system with damage of thyroid tissue. The aim of the work is to analyze the ultrasound picture of thyroid observed 1-2 months after the endured COVID-19. Ultrasound picture can be compared with the "sea foam" due to a diffuse heterogeneous pattern with enlarged macrofollicles and areas of necrosis without clear contours. Cytological findings of these areas are characterized by the presence of lymphoid cells with crash artifacts, lack of colloid with reactive atypia of thyrocytes.

**Key words:** thyroid ultrasound, thyroid disease, COVID-19, thyroid hormonal status.

Пандемия COVID-19, переживаемая человечеством в настоящее время, нашла отражение во всех сферах человеческой патологии. Крайне сложны для диагностики и лечения внелегочные проявления COVID-19, в т.ч. повреждения эндокринных органов. Именно дисфункция этих органов и систем выступают на первое место в постковидном периоде. Российской Ассоциацией эндокринологов разработана тактика ведения больных с патологией щитовидной железы в период пандемии [1]. Исследователи сходятся во мнении, что при COVID-19 нарушается адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система в условиях цитокинового шторма [2], при котором развивается острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, шок [3]. COVID-19 по сути является

стрессом для организма. Известно, что на развитие общего адаптационного синдрома основное влияние оказывает функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной оси, чувствительной к стрессовым воздействиям. При этом изменяется не только уровень тиреоидных гормонов, но происходит и морфологическая перестройка щитовидной железы [4; 5]. Имеются данные о повреждении ткани щитовидной железы при COVID-19 [6]: отсутствие боли на шее, лёгкая дисфункция щитовидной железы, более частое поражение мужчин, связанные, прежде всего, с аутоиммунной реакцией. При этом крайне важна визуализация изменений, проявляющихся на разных этапах болезни [7; 8]. Существуют единичные публикации о состоянии щитовидной железы после COVID-19.

Целью работы являлось определение функционального статуса щитовидной железы с анализом картины УЗИ и данных токоигольной пункционной биопсии (ТАПБ) у больных после перенесённого COVID-19.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 25 больных через 1-2 месяца после перенесенной COVID-19. Показанием к обращению явились сохранение жалоб на слабость с чувством дискомфорта по передней поверхности шеи. У всех больных собирался анамнез, УЗИ, определялись уровни тиреотропного гормона, свободных трийодтиронина и тироксина, анализировались данные ТАПБ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали неоднозначные результаты. У 3 больных отмечено повышение функции щитовидной железы. В 1 случае у больной 24 лет отмечена яркая манифестация тиреотоксикоза. Случай сопоставим с описанным наблюдением А. Brancatilla [9] с выраженными проявлениями тиреоидита, развившегося через 1 месяц после перенесенной инфекции COVID-19: тахикардия, потливость, раздражительность, увеличение и резкая болезненность щитовидной железы; отмечено увеличение уровней Т3 и Т4 св. с резким угнетением уровня ТТГ. Клиника тиреотоксикоза с ликвидацией воспалительных явлений в щитовидной железе купирована у нашей больной через 1 месяц назначением тирозола в дозе 40 мг в сутки. В настоящее время больная получает тирозол в дозе 10 мг. В 12 случаях выявлено незначительное повышение уровня ТТГ с показателями гормонов щитовидной железы на нижних границах нормы.

В остальных случаях функция щитовидной железы не страдала. Уровень ТТГ находился на верхней границе нормы.

Картина УЗИ щитовидной железы у данных больных можно описать как вид «морской пены», характеризующееся диффузно-неоднородной картиной с увеличенными макрофолликулами, участками некроза без чётких контуров, трактующиеся как узлы гетерогенного экостроения с преобладанием жидкостного компонента с перинодулярным кровотоком отдельными сосудистыми локусами (рис. 1, 2).

Крайне интересны цитологические изменения в щитовидной железе, выявленные у данной группы больных. Ещё в 2003 г. [10] при аутопсии больных, перенесших SARS, выявлено множество клеток, подвергшихся апоптозу, структура самого фолликула была деформирована: фолликулы становились расширенными или, наоборот, сплюснутыми.

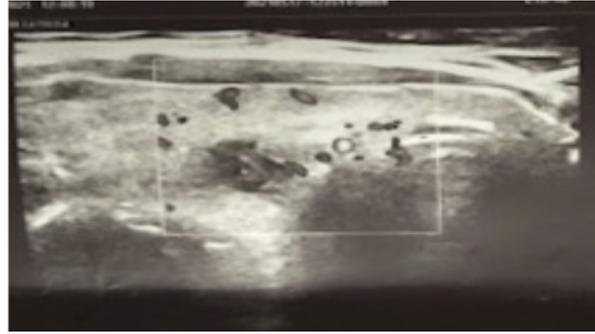


Рис.1. УЗИ щитовидной железы через 2 месяца после перенесенного COVID-19

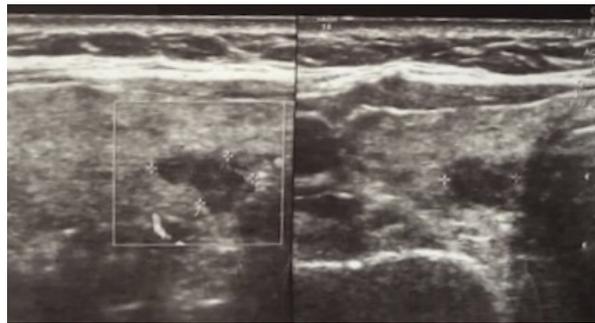


Рис. 2. УЗИ щитовидной железы через 3 месяца после перенесенного COVID-19

Нами проведена ТАПБ наблюдаемого образования, отмеченного на приведенных рисунках. При цитологическом исследовании выявлена гетерогенная популяция лимфоидных клеток с краш-артефактами, отсутствие коллоида, имеется единичная группа тироцитов с реактивной атипией, что может соответствовать аутоиммунному тиреоидиту, Bethesda 1. Т.е. наблюдаемые морфологические изменения в щитовидной железе можно расценить, как воспалительный ответ на изменения в гормональном статусе организма в период COVID-19.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные результаты указывают на длительное течение адаптационного периода после перенесенного, что подтверждает данные литературы о нарушении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при данной патологии.

2. Картина «морской пены», наблюдаемая на УЗИ щитовидной железы в постковидный период, позволяет объективно оценивать скорость восстановления организма и оценить эффективность проводимых реабилитационных мероприятий.

3. УЗИ щитовидной железы, проводимое при реабилитации данной категории больных, является объективным методом, контролирующим процесс восстановления организма в постковидный период.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Галстян Г. Р., Киржаков М. А., Ерёмкина А. К., Пигарова Е. А., Мельниченко Г. А. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1):7-13. <https://doi.org/10.14341/probl12376>

2. Трошина Е. А., Мельниченко Г. А., Сеньюшкина Е. С., Мокрышева Н. Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020; 16 (1):21-27. doi: 10.14341/ket12461

3. Трошина Е. А., Никонова Т. В., Свитич О. А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых / Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. doi: 10.14341/ket9641

4. Uribe R. M., Jaimes-Hoy L., Ramirez-Martinez C. Voluntary exercise adapts the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male rats. *Endocrinology*. 2014; 155(5): 2391-2396 2020-2030. doi: 10.1210/en.2013-1724

5. Asif F., Noor-Amin M., Ahmad M. R. Identification of the risk factors of the thyroid by using model in Lahore. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*. 2018; 31(6): 2391-2396. doi:10.36721/PJPS.2020.33.6.REG.2607-2610.1

6. Philippe Caron thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review 27. *Endocrine* 72:326–331 (2021). doi: 10.1007/s12020-021-02689-y

7. Sana Salehi I Aidin Abedi Sudheer Balakrishnan Ali Gholamrezanezhad Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am. J. Roentgen*. 2020;215: 87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.

8. Ng M Y, Lee E Y P, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, Lui M M, Lo C S, Leung B, Khong P L, Hui C K, Yuen K Y, Kuo M D. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Feb 13;2(1):e200034. doi: 10.1148/ryct.2020200034.

9. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.

10. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, Peh S C, Korteweg C, McNutt M A, Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome.

*Hum Pathol*. 2007 Jan;38(1):95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.

#### REFERENCES:

1. Mokrysheva N. G., Galstyan G. R., Kirzhakov M. A., Eremkina A. K., Pigarova E. A., Melnichenko G. A. Pandemic COVID-19 and endocrinopathies. *Endocrinology problems*. 2020; 66 (1): 7-13. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12376

2. Troshina E. A., Melnichenko G. A., Senyushkina E. S., Mokrysheva N. G. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease - COVID-19 in the context of the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020; 16 (1): 21-27. (In Russ.) doi: 10.14341/ket12461

3. Troshina E. A., Nikonova T. V., Svitich O. A. Autoimmune polyglandular syndrome in adults. / Ed. I. I. Dedov, E. A. Troshina. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9641>

4. Uribe R. M., Jaimes-Hoy L., Ramirez-Martinez C. Voluntary exercise adapts the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male rats. *Endocrinology*. 2014; 155 (5): 2391-2396 2020-2030. doi: 10.1210/en.2013-1724

5. Asif F., Noor-Amin M., Ahmad M. R. Identification of the risk factors of the thyroid by using model in Lahore. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*. 2018; 31 (6): 2391-2396. doi: 10.36721/PJPS.2020.33.6.REG.2607-2610.1

6. Philippe Caron thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review 27. *Endocrine* 72: 326–331 (2021). doi: 10.1007/s12020-021-02689-y

7. Sana Salehi I Aidin Abedi Sudheer Balakrishnan Ali Gholamrezanezhad Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am. J. Roentgen*. 2020; 215: 87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.

8. Ng M Y, Lee E Y P, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, Lui M M, Lo C S, Leung B, Khong P L, Hui C K, Yuen K Y, Kuo M D. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Feb 13; 2 (1): e200034. doi: 10.1148/ryct.2020200034.

9. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1; 105 (7): dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.

10. Wei L, Sun S, Xu C H, Zhang J, Xu Y, Zhu H, Peh S C, Korteweg C, McNutt M A, Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007 Jan; 38 (1): 95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.

## МИНИ-ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТЫХ КИСТ НАДПОЧЕЧНИКОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Малкина Н. А.<sup>1</sup>, Кулезнева Ю. В.<sup>1</sup>, Мелехина О. В.<sup>1</sup>, Фейдоров И. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московский Клинический Научно-практический Центр Департамента Здравоохранения Москвы; Россия 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86

**Для корреспонденции:** Малкина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-хирург Центра Эндокринной и Метаболической Хирургии ГБУЗ Московского Клинического Научного Центра имени А.С. Логинова ДЗМ, e-mail: n.malkina@mknc.ru

**For correspondence:** Natalya A. Malkina – PhD, Surgeon of the Center for Endocrine and Metabolic Surgery Moscow Clinical Scientific and Practical Center of Moscow Department of Healthcare, Russia, e-mail n.malkina@mknc.ru

### Information about authors:

**Malkina N. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-6090-7809>

**Kulezneva Y. V.**, <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

**Melekhina O. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-3280-8667>

**Feidorov I. U.**, <http://orcid.org/0000-0001-8369-5116>

### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты наблюдения и лечения 12 пациентов в период с 2020 по 2021 гг. с диагнозом простые кисты надпочечников больших размеров. Соотношение кист справа и слева наблюдалось одинаковое количество по 6 пациентов. 75% (9 пациентов) проведено мини-инвазивное лечение в объеме пункции, дренирования, склерозирования кист при помощи 40% глицерина, не оказывающего негативного действия на пациента. 25% (3 пациента) воздержались от лечения, остались под динамическое наблюдение. Средний размер кист составил 11,23 см (от 6,5 до 19,4 см). Склерозирование показано для простых кист и характеризуется эффективностью у 7 пациентов, осложнениями в 1 случае (кровотечение в полость кисты после удаления дренажа на 4-е сутки), рецидив в 1 случае (увеличение кисты до 8 см через 6 месяцев).

**Ключевые слова:** кисты надпочечников, пункция, дренирование, склерозирование, глицерин.

## MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SIMPLE ADRENAL CYSTS LARGE SIZES

Malkina N. A.<sup>1</sup>, Kulezneva Yu. V.<sup>1</sup>, Melekhina O. V.<sup>1</sup>, Feidorov I. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

### SUMMARY

Abstract: The results of observation and treatment of 12 patients in the period from 2020 to 2021 are presented. Diagnosed with simple large adrenal cysts. The ratio of cysts on the right and on the left was the same number of 6 patients. 75% (9 patients) underwent minimally invasive treatment in the amount of puncture, drainage, cyst lysis using 40% glycerol, which does not have a negative effect on the patient. 25% (3 patients) abstained from treatment, remained under dynamic observation. The average cyst size was 11.23 cm (6.5 to 19.4 cm). Sclerotherapy is indicated for simple cysts and is characterized by efficacy in 7 patients, complications in 1 case (bleeding into the cyst cavity after removal of the drainage on the 4th day), recurrence in 1 case (cyst enlargement up to 8 cm after 6 months).

**Key words:** adrenal cysts, puncture, drainage, sclerosing, glycerin.

Введение. Кисты надпочечников – это доброкачественные образования, не имеющие гормональной активности, протекают, в большинстве случаев, бессимптомно и выявляются случайно. Иногда отмечаются хронические тянущие боли в поясничной области, по поводу чего пациенты проходят обследования в виде УЗИ или КТ [1].

Частота встречаемости кист составляет 4–22% от всех заболеваний надпочечников. Чаще встречаются у женщин и излюбленной локализацией является правый надпочечник [2; 3].

На сегодняшний день не существует определенной тактики лечения больших кист надпочечников. По данным литературы одни авторы отдают предпочтение наблюдению таких образо-

ваний, другие выбирают радикальное лечение в виде лапароскопической адреналэктомии [4; 5; 6].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2020 по 2021 гг. в центре эндокринной и метаболической хирургии МКНЦ им. А.С. Логинова проведен анализ 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин) с диагнозом: простые кисты надпочечников больших размеров. Средний возраст составил 40,5 лет (от 29 до 60 лет). Соотношение поражения правого и левого надпочечников одинаковое, по 6 пациентов.

В план обследования входило исследование рутинных лабораторных показателей, исследование гормонального статуса надпочечников (ре-

нин, альдостерон, АРС, кортизол с проведением малой дексаметазоновой пробы, метанефрин и норметанефрин в суточной моче, АКТГ), определение онкомаркеров (РЭА, СА 19-9) и исследование Anti-Echinococcus (IgG). МСКТ выполнялось с контрастным усилением, где оценивали: размер кисты, гетерогенность (наличие перегородок), наличие кальцитов в стенках кисты и перегородках. Выполняли предварительное УЗИ брюшной полости, с целью определения трассы для пункционной иглы.

75% (9 пациентов) проведено мини-инвазивное хирургическое лечение в объеме пункционно-дренирования и склерозирования кист под УЗИ контролем. 25% (3 пациента) предпочли динамическое наблюдение по разным причинам. В одном случае у пациентки на момент выявления кисты протекала 24-я неделя беременности.

Ход операции: Вмешательство проводится под в/в наркозом с дополнительным местным обезболиванием Sol. Novocaini 0,5%-20,0. Далее под контролем УЗИ (рис. 1) внебрюшинным доступом выполнялось одномоментное дренирование кисты стилет - катетером Bioteq 8 Fr. В некоторых случаях проводился контроль установки дренажа посредством контрастирования и цифрового рентгеновского аппарата. Определялась округлая полость с четкими, ровными контурами (рис.2)

Одномоментно эвакуировали светло-коричневую жидкость от 120 до 1100 мл (среднее количество 673,1 мл). Материал отправляли на цитологическое исследование и определяли онкомаркеры в содержимом. После чего тем же количеством склерозирующего препарата обрабатывали полость кисты (40% раствор глицерина), который не требовал экспозиции. Далее склерозант удаляли из полости. Дренаж фиксировали к коже и оставляли на активный отток. Накладывали асептическую повязку.

Дренаж в полости кисты находился в среднем 6,1 суток (от 2 до 14 суток) с ежедневным контролем отделяемого по нему. Количество остаточной жидкости составляло от 5 до 20 мл с последующим удалением дренажа с минимальным количеством отделяемого.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результат оценивали через 3, 6, 9, 12, 18 мес. с помощью УЗИ и МСКТ с в/в контрастированием 1 раз в год (при необходимости чаще). Через 3 мес. всем пациентом выполняли контроль УЗИ для оценки остаточной полости и определяли тактику дальнейшего наблюдения. У всех пациентов отмечали спавшиеся стенки кисты без жидкостного скопления. По данным МСКТ явная положительная динамика через 6, 12 и 18 мес. (рис. 3-7).



Рис. 1. Пункция под контролем УЗИ

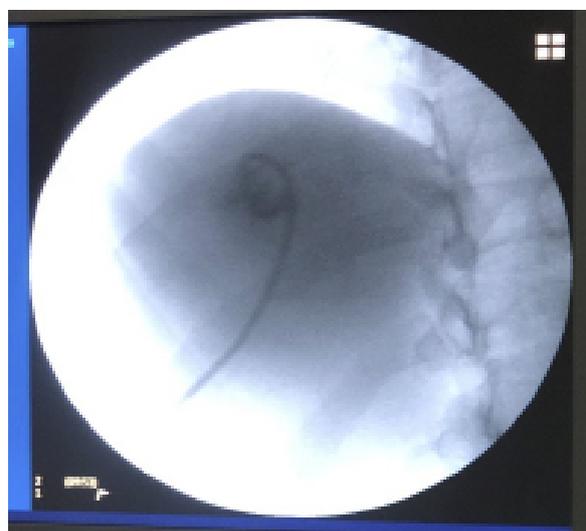


Рис. 2. Контроль установки дренажа. Киста правого надпочечника 15 см.

Через 6 мес. у 1 пациентки с исходной кистой размером 19,5 см отмечается рецидивное течение. Ультразвуковая диагностика дает полную возможность оценить степень накопления кисты жидкостным содержимым. В данном клиническом случае размер составил 8 см, стенки не расправлены до исходного состояния (рис. 7, 8). На сегодняшний день пациента находится на динамическом наблюдении с возможным рассмотрением повторного дренирования, учитывая первоначальные размеры кисты.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным предварительным данным можно отметить, что мини-инвазивное лечение кист надпочечников путем пункции, дренирования и склерозирования является доступным и эффективным методом лечения без травмирующих и органовыносящих операций не требующие

2021, том 24, № 2

длительной госпитализации и каких-либо органический со стороны пациента. Показанием к проведению такого рода лечения являются простые кисты размером от 7 см, не имеющие перегородок в своей структуре, а также являющиеся гормонально-неактивными, без признаков поражения эхинококком и злокачественного генеза.

Анализируя данные отечественной и зарубежной литературы, описаны случаи селерозирования кист 96% этиловым спиртом с экспозицией до 10 мин [7-9]. Такой метод лечения применим только у тех пациентов, у которых размер кисты не превышает 5 см. В остальных случаях этиловый спирт оказывает токсическое воздействие на пациента и возможное развитие рецидива крайне высокое [10].

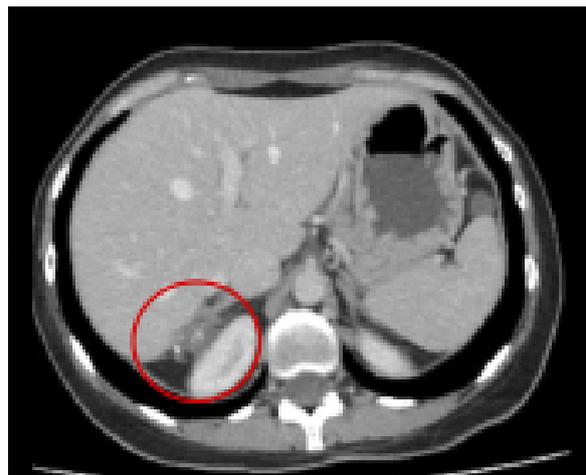


Рис. 5. Спавшиеся стенки кисты с кальцинатами через 18 мес.



Рис. 3. Киста 15 см (исходный размер)

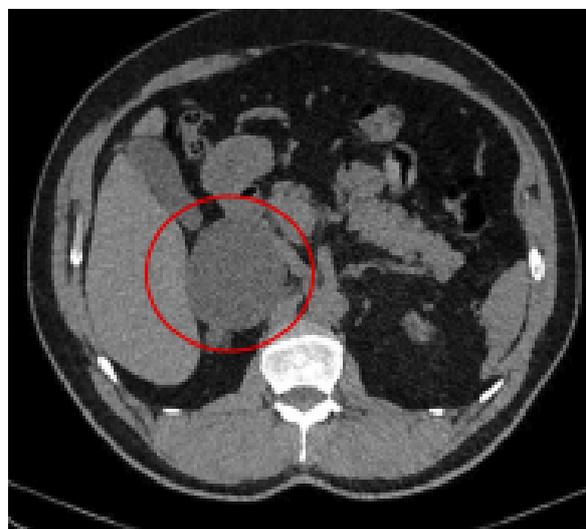


Рис. 6. Киста 7,2 см 06.06.20 (исходный размер)

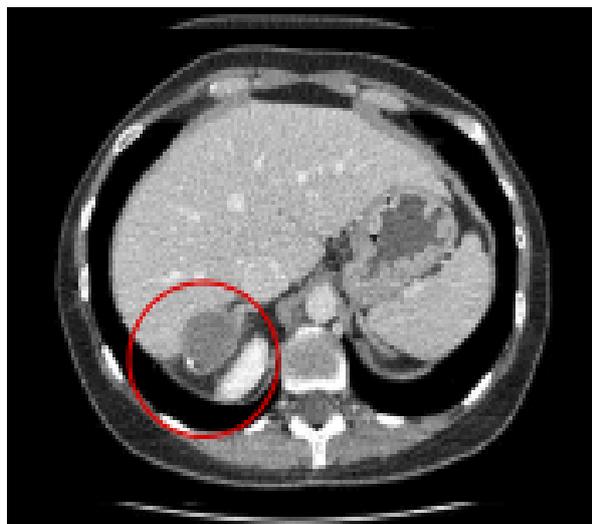


Рис. 4. 4 см через 6 мес.



Рис. 7. Кисты не прослеживается 06.04.21



Рис. 8. Исходная киста 19,5 см



Рис. 9. После проведенного лечения через 6 мес. 8 см

#### ВЫВОДЫ

Заключение о доброкачественности кист надпочечников можно установить только на основании комплексного обследования пациентов после исключения злокачественной или паразитарной природы, что определяет объем хирургического лечения.

В процессе проведения вмешательства ни у одного пациента не отмечалось гипертонического криза. Данный аспект свидетельствует об отсутствии высокой концентрации катехоламинов в крови и возможно расценить, как еще один диагностический критерий «нефункционирующей» кистозной феохромоцитомы.

Мини-инвазивное вмешательство при больших кистах надпочечников может являться, как единственным эффективным методом лечения данного заболевания, так и методом предоперационной подготовки перед радикальным лечением с целью уменьшения объема кисты для улучшения технических возможностей для проведения операции, а сам склерозирующий препарат является абсолютно безопасным и не оказывает токсического действия на пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers O M. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.

Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.

2. Lori A., Erickson M. D., Ricardo V., Lloyd M. D., Ph.D., Hartman R., Thompson G. Cystic adrenal neoplasms. *Cancer*;101(7): 1537-44. doi:10.1002/cncr.20555

3. Sebastiano C, Zhao X, Deng F M, Das K. Cystic lesions of the adrenal gland: our experience over the last 20 years. *Hum Pathol.* 2013 Sep;44(9):1797-803. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.002.

4. Scheible W, Coel M, Siemers P T, Siegel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 1977 Jun;128(6):1013-6. doi: 10.2214/ajr.128.6.1013.

5. Major P, Pedziwiatr M, Matlok M, Ostachowski M, Winiarski M, Rembiasz K, Budzynski A. Cystic adrenal lesions - analysis of indications and results of treatment. *Pol Przegl Chir.* 2012 Apr;84(4):184-9. doi: 10.2478/v10035-012-0030-3.

6. Goel D, Enny L, Rana C, Ramakant P, Singh K, Babu S, Mishra A. Cystic adrenal lesions: A report of five cases. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021 Feb;4(1):e1314. doi: 10.1002/cnr.2.1314.

7. Scheible W, Coel M, Siemers P T, Siegel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 1977 Jun;128(6):1013-6. doi: 10.2214/ajr.128.6.1013.

8. Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Котова И. В. Особенности диагностики и выбора тактики лечения у больных с кистозными новообразованиями надпочечников. *Проблемы эндокринной патологии.* 2017. № 2 (60). С. 5-12.

9. Cavallaro G, Crocetti D, Paliotta A, De Gori A, Tarallo M R, Letizia C, De Toma G. Cystic adrenal lesions: clinical and surgical management.

The experience of a referral centre. *Int J Surg*. 2015 Jan;13:23-26. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.11.023.

10. Sebastiano C, Zhao X, Deng F M, Das K. Cystic lesions of the adrenal gland: our experience over the last 20 years. *Hum Pathol*. 2013 Sep;44(9):1797-803. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.002.

## REFERENCES

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021.

2. Lori A., Erickson M. D., Ricardo V., Lloyd M. D., Ph.D., Hartman R., Thompson G. Cystic adrenal neoplasms First published: 17 September 2004 doi:10.1002/cncr.20555

3. Sebastiano C, Zhao X, Deng FM, Das K. Cystic lesions of the adrenal gland: our experience over the last 20 years. *Hum Pathol*. 2013 Sep;44(9):1797-803. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.002.

4. Scheible W, Coel M, Siemers P T, Siegel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 1977 Jun;128(6):1013-6. doi: 10.2214/ajr.128.6.1013.

5. Major P, Pedziwiatr M, Matlok M, Ostachowski M, Winiarski M, Rembiasz K, Budzynski A. Cystic adrenal lesions - analysis of indications and results of treatment. *Pol Przegl Chir*. 2012 Apr;84(4):184-9. doi: 10.2478/v10035-012-0030-3.

6. Goel D, Enny L, Rana C, Ramakant P, Singh K, Babu S, Mishra A. Cystic adrenal lesions: A report of five cases. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Feb;4(1):e1314. doi: 10.1002/cnr2.1314.

7. Scheible W, Coel M, Siemers P T, Siegel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 1977 Jun;128(6):1013-6. doi: 10.2214/ajr.128.6.1013.

8. Beloshitsky M. Ye., Britvin T. A., Kotov I. V. Features of diagnostics and choice of treatment in patients with cystic neoplasms of the adrenal glands. *Endocrine pathology problems*. 2017;2(60):5-12. (In Russ.)

9. Cavallaro G, Crocetti D, Paliotta A, De Gori A, Tarallo M R, Letizia C, De Toma G. Cystic adrenal lesions: clinical and surgical management. The experience of a referral centre. *Int J Surg*. 2015 Jan;13:23-26. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.11.023.

10. Sebastiano C, Zhao X, Deng F M, Das K. Cystic lesions of the adrenal gland: our experience over the last 20 years. *Hum Pathol*. 2013 Sep;44(9):1797-803. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.002.

## МЕСТНО РАСПРОСТРАНЁННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**Меньков А. В.**

*Кафедра общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1*

**Для корреспонденции:** Меньков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. А.И. Кожевникова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России), e-mail: avmenkov@gmail.com

**For correspondence:** Andrey V. Menkov Dr. Sci. Med., 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>

### РЕЗЮМЕ

Представлен анализ клинического случая лечения местно распространённого рака щитовидной железы у пациента после трансплантации сердца. Редкость данной патологии, а также особенности диагностики и лечения заболевания могут представлять практический интерес для клиницистов.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы; тиреоидэктомия; трансплантация сердца

### LOCAL INVASIVE THYROID CANCER IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION (CLINICAL CASE)

**Menkov A. V.**

*Privolzhsky Research Medical University 603950, Nizhny Novgorod*

### SUMMARY

An analysis of a clinical case of treatment of locally invasive thyroid cancer in a patient after heart transplantation is presented. The rarity of this pathology, as well as the peculiarities of diagnosis and treatment of the disease may be of practical interest for clinicians.

**Key words:** thyroid cancer; thyroidectomy; heart transplantation

Актуальность. В связи с необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии пациентам, перенёвшим трансплантацию сердца, у них имеется определённый риск развития злокачественных новообразований [1-4]. Частота развития рака щитовидной железы (ЩЖ) в структуре этих заболеваний не велика и составляет от 0,4 до 0,7 % случаев [4-8]. В доступной отечественной литературе подобных случаев мы не встретили. И это не случайно. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) ежегодно в мире выполняется более 3800 трансплантаций сердца [9], а в России в 2012 году было выполнено 132 трансплантации сердца (0,9 на 1 млн. населения) [10]. Поэтому статистическая вероятность встречаемости этой патологии крайне низка, что и определяет особенности её диагностики и лечения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в хирургической клинике Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко и основано на ретро-

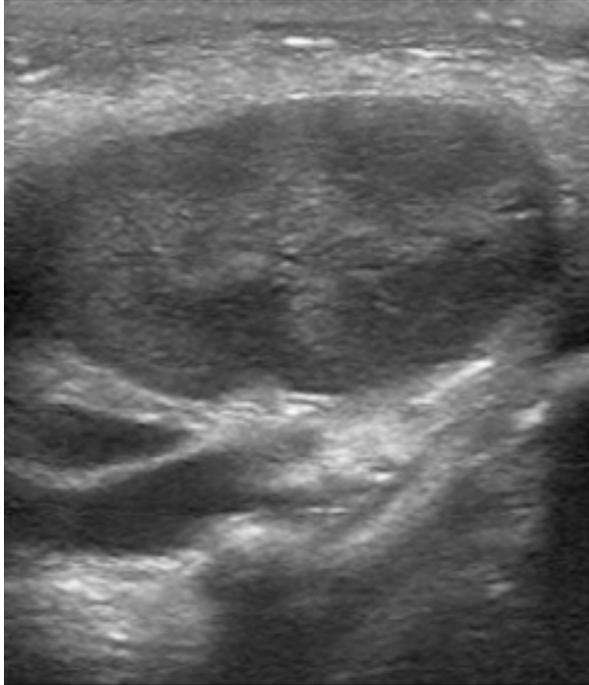
спективном анализе данных медицинских документов пациента (карта амбулаторного больного и карта стационарного больного).

Описание клинического случая.

Пациент К.А.Н., 25 лет госпитализирован в 1 хирургическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н. А. Семашко 11.04.2017 с жалобами на появление опухолевидного образования под углом нижней челюсти справа, которое он заметил 6 месяцев назад. Из анамнеза известно, что ему в сентябре 2011 года в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова была осуществлена комбинированная ортотопическая трансплантация сердца по поводу прогрессирующей кардиомиопатии.

При осмотре в поднижнечелюстной области справа кпереди от кивательной мышцы, выше щитовидного хряща определялось эластичное, безболезненное, ограниченно подвижное образование 50 x 35 мм. Ультрасоноскопически (09.03.2017) – в проекции средней трети правой боковой поверхности шеи, граничащее с верхним

краем ЩЖ, лоцировалась смешанной эхоструктуры овоидное образование 45x28мм, с подвижной взвесью и медиальной эхопозитивной солидной структурой (рис. 1). Пункционная биопсия не выполнялась. Диагностирована боковая киста шеи справа.



**Рис. 1. Ультрасоноскопическая картина образования на боковой поверхности шеи справа с подвижной взвесью и медиальной эхопозитивной солидной структурой**

13.04.2017 пациенту осуществлена операция: разрезом вдоль кивательной мышцы справа длиной 5 см, выделена тонкостенная киста 3x3см. Шейка кисты у боковой стенки глотки, киста удалена. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала (№35790/96 от 21.04.2017) в препарате - стенка кисты с атрофией выстилки, очаговым скоплением лимфоидной ткани и гиалинозом стромы. Наряду с этим имеются фрагменты ткани ЩЖ с морфологической картиной папиллярного рака, вероятно метастатического генеза.

После получения результатов морфологического исследования пациент был приглашен в хирургическую клинику. Ему был разъяснена необходимость выполнения радикального вмешательства на ЩЖ и назначено предоперационное обследование (ультразвуковое исследование ЩЖ и передней поверхности шеи, ТАПБ очаговых образований в ЩЖ, определение уровня показателей тиреоидного статуса) с целью оценки локализации и распространенности опухолевого

процесса, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы, консультация кардиохирурга.

Повторно в хирургическую клинику пациент госпитализирован 31.07.2017. Задержка с госпитализацией была обусловлена необходимостью стационарного обследования пациента в институте трансплантологии. 02.08.2017 ему была осуществлена операция: экстрафасциальная тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов. Центральная лимфоденэктомия с удалением пре- и паратрахеальной клетчатки справа.

Протокол операции: Тангенциальным разрезом на передней поверхности шеи без пересечения претиреоидных мышц слева обнажена передняя поверхность ЩЖ. Ткань её неоднородной структуры. В нижних отделах правой доли, обнаружен плотный, бугристый, белесоватый опухолевый узел 15 x 12 мм (рак), визуальное прорастания капсулы железы нет, но к капсуле железы в этой области фиксированы претиреоидные мышцы. В других отделах железы узлов нет. В пре- и околотрахеальной клетчатке справа обнаружено несколько плотных бледно-вишнёвого цвета лимфатических узлов от 8 до 25 мм (метастазы в л/узлы VI группы). На одном из них распластан правый возвратный гортанный нерв. По ходу правого сосудистого пучка умеренно выраженный рубцовый процесс. Визуально изменённых л/узлов не выявлено. Экстрафасциальная тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов, выделением и сохранением околощитовидных желёз, резекцией претиреоидных мышц. Центральная (пре- и паратрахеальная) лимфодиссекция. Гемостаз по ходу операции. Активный дренаж к зоне операции. Шов раны. Ас. повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала (№ 64.202/15) выявлен папиллярный рак ЩЖ и инвазией в капсулу железы, а также метастазы папиллярного рака в 5 из 8 удалённых лимфатических узлах.

Окончательный диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы p T1b N1bM0 с метастазами в лимфатические узлы VI группы.

После выписки из стационара пациент находился под амбулаторным наблюдением у онколога и эндокринолога. На фоне заместительной терапии левотироксином 100 мкг (1,3 мкг на кг массы тела) отмечен послеоперационный гипотиреоз (ТТГ – 20,52 мкМЕ/мл; СТ4 – 13,67 нг/дл пмоль/л). Доза препарата увеличена до 125 мкг (1,5 мг на кг массы тела), что привело к нормализации показателей тиреоидного статуса (ТТГ – 2,86 мкМЕ/мл; СТ4 – 18,1 пмоль/л). При плано-

вом УЗИ мягких тканей шеи от 30.10.2017 года были выявлены патологически измененные узлы (19,1-9,5 мм и 12,1-10,2 мм) в правой надключичной области и лимфоузел (12,5-3,4мм) вдоль сосудов шеи справа. Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия этих узлов под ультразвуковым наведением. Заключение цитологического исследования (№12378/88): нельзя исключить наличие папиллярного рака ЩЖ.

Пациент госпитализирован в хирургическую клинику с предварительным диагнозом: Папиллярный рак ЩЖ рT1bN1bM0, персистенция заболевания. Метастазы в лимфоузлы III, IV, V групп шеи справа

Клинический анализ крови (19.12.2017):

Лейкоциты -  $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , Эритроциты -  $3,29 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Гемоглобин - 145 г/л, Гематокрит - 43,1%, Тромбоциты-  $169 \cdot 10^9/\text{л}$  СОЭ: 3 мм/час.

Биохимический анализ крови (19.12.2017):

Глюкоза 4,6 ммоль/л, мочевины: 4,4 ммоль/л, креатинин: 88 ммоль/л, общий белок: 68 ммоль/л, общий билирубин: 8,0 мкмоль/л, АсАт: 28 Е/л, АлАт: 27 Е/л, ПТИ: 94,4, Фибриноген: 3,3г/л, Кальций сыворотки: 3,7 ммоль/л, Натрий сыворотки: 142 ммоль/л, Кальций общ: 1,13 ммоль/л.

19.12.2017 ему осуществлена модифицированная футлярно-фасциальная латеральная шейная лимфаденэктомия справа с удалением латеральной группы лимфатических узлов (III-IV-V группы) справа.

Протокол операции: Дугообразным разрезом на передне-боковой поверхности шеи справа выделена медиальная поверхность правой ключичной мышцы и правый сосудистый пучок. При ревизии в латеральной клетчатке шеи по ходу правой внутренней яремной вены и снаружи от неё, а также в клетчатке надключичной области справа обнаружено несколько плотных лимфатических узлов (III-IV группы), размерами от 5 до 12 мм (метастазы-?). Выполнена модифицированная футлярно-фасциальная латеральная лимфодиссекция справа с удалением л/узлов III-IV-V групп под визуальным мониторингом блуждающего, диафрагмального и добавочного нервов справа. Гемостаз по ходу операции. Активный дренаж по ходу сосудистого пучка. Шов раны. Ас. повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала в исследованных лимфатических узлах – признаки гранулематозного лимфаденита. Повторная вырезка – тот же результат.

При дальнейшем наблюдении за пациентом в течение двух лет клинических, ультразвуковых и иммуноферментных признаков (уровень тиреоглобулина – 0,642 нг/мл; уровень антител к тиреоглобулину - менее 2 МЕ/мл) персистен-

ции заболевания не выявлено. На фоне терапии левотироксином в дозе 1,5 мкг на кг массы тела имел место стойкий медикаментозный эутиреоз (ТТГ – 2,48 мкМЕ/мл; СТ4 – 17,1 пмоль/л).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полагаем, что изложенный клинический случай может представлять интерес для практических врачей в связи с его чрезвычайной редкостью для нашей страны. Вместе с тем, представленный клинический случай иллюстрирует типичную диагностическую ошибку, когда кистозная форма метастаза рака ЩЖ была принята за боковую кисту шеи. Состояние сердечно-сосудистой системы пациента, обусловленные достаточно длительным периодом, прошедшим с момента трансплантации сердца, не позволяло использовать в комбинированном лечении заболевания супрессивную терапию препаратами левотироксина, а также радиойодтерапию (в связи с высоким риском развития сердечной недостаточности и нарушении ритма работы трансплантата).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pollard J. D., Hanasono M. M., Mikulec A. A., Le Q. T., Terris D. J. Head and neck cancer in cardiopulmonary transplant recipients. *Laryngoscope*. 2000;110(8):1257-61. doi: 10.1097/00005537-200008000-00006.
2. Kellerman L., Neugut A.I., Burke B., Mancini D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol*. 2009;15;103(4):562-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.026.
3. Tisset H., Kamar N., Faugeron I., Roy P., Pouteil-Noble C., Klein M., Mourad G., Druil D., Do Cao Ch., Leenhardt L., Allix I., Bonichon F., Morelon E., Leboulleux S., Kelly A., Niccoli P., Toubert M-E., Frimat L., Vantyghem M-Ch., Bournaud C., Schlumberger M., Borson-Chazot F. Is thyroid cancer recurrence risk increased after transplantation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3981-8. doi: 10.1210/jc.2013-1357.
4. Hortlund M., Arroyo Mühr L. S., Storm H., Engholm G., Dillner J., Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1091-1101. doi: 10.1002/ijc.30531.
5. Kluijfhout W. P., Drake F. T., Pasternak J. D., Beninato T., Mitmaker E.I. J., Gosnell J. E., Shen W. T., Suh I., Freise Ch. E., Duh Q-Y. De novo thyroid cancer following solid organ transplantation-A

25-year experience at a high-volume institution with a review of the literature. *J Surg Oncol.* 2017;115(2):105-108. doi: 10.1002/jso.24495.

6. Lengwiler E., Stampf S., Zippelius A., Salati E, Zaman Kh., Schäfer N., Schardt J., Siano M., Hofbauer G. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* 2019;19;149 doi: 10.4414/sm.w.2019.20078.

7. Iyidir O.T., Altay P., Kirnap M., Kirnap N.G., Gulsoy N., Bascil T. N. Thyroid cancer recurrence risk after transplantation: single center experience. *Transplantation.* 2020;104(S3)-p S599. doi: 10.1097/01.tp.0000701808.79644.48

8. Webb Ch., Cronin P., Gupta N., Verhey J., Calderon E., Moss A., Mathur A.K, Pockaj B., Wasif N., Stucky Ch-Ch. Is thyroid cancer prognosis affected by solid organ transplantation? *Surgery.* 2021;169(1):58-62. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.044.

9. ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic surgery, 2012.

10. Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV / под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013.

## REFERENCES

1. Pollard J. D., Hanasono M. M., Mikulec A. A., Le Q. T., Terris D. J. Head and neck cancer in cardiothoracic transplant recipients. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1257-61. doi: 10.1097/00005537-200008000-00006.

2. Kellerman L., Neugut Al., Burke B., Mancini D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol.* 2009;15;103(4):562-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.026.

3. Tisset H., Kamar N., Faugeron I., Roy P., Pouteil-Noble C., Klein M., Mourad G., Drui D., Do

Cao Ch., Leenhardt L., Allix I., Bonichon F., Morelon E., Leboulleux S., Kelly A., Niccoli P., Toubert M-E., Frimat L., Vantyghem M-Ch., Bournaud C., Schlumberger M., Borson-Chazot F. Is thyroid cancer recurrence risk increased after transplantation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3981-8. doi: 10.1210/jc.2013-1357.

4. Hortlund M., Arroyo Mühr L. S., Storm H., Engholm G., Dillner J., Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1091-1101. doi: 10.1002/ijc.30531.

5. Kluijfhout W. P., Drake F. T., Pasternak J. D., Beninato T., Mitmaker El. J., Gosnell J. E., Shen W. T., Suh I., Freise Ch. E., Duh Q-Y. De novo thyroid cancer following solid organ transplantation-A 25-year experience at a high-volume institution with a review of the literature. *J Surg Oncol.* 2017;115(2):105-108. doi: 10.1002/jso.24495.

6. Lengwiler E., Stampf S., Zippelius A., Salati E, Zaman Kh., Schäfer N., Schardt J., Siano M., Hofbauer G. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* 2019;19;149 doi: 10.4414/sm.w.2019.20078.

7. Iyidir O.T., Altay P., Kirnap M., Kirnap N.G., Gulsoy N., Bascil T. N. Thyroid cancer recurrence risk after transplantation: single center experience. *Transplantation.* 2020;104(S3)-p S599. doi: 10.1097/01.tp.0000701808.79644.48

8. Webb Ch., Cronin P., Gupta N., Verhey J., Calderon E., Moss A., Mathur A.K, Pockaj B., Wasif N., Stucky Ch-Ch. Is thyroid cancer prognosis affected by solid organ transplantation? *Surgery.* 2021;169(1):58-62. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.044.

9. ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic surgery, 2012.

10. Трансплантология: результаты и перспективы. Vol. IV / ed. S.V. Gaultier. - М. - Тver: «Триада» Publishing House, 2013.

## ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Михайличенко В. Ю., Керимов Э. Я., Бутырский А. Г., Керимов Э. Э., Трофимов П. С., Самарин С. А.

*Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, 295006, бул. Ленина, 5/7, г. Симферополь, РФ*

**Для корреспонденции:** Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», E-mail: pancreas1978@mail.ru

**For correspondence:** Vyacheslav Yu. Mikhaylichenko, MD, Head of the department of General Surgery, Institute «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>

Kerimov E. Ya., <https://orcid.org/0000-0002-0140-1610>

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

Kerimov E. E., <https://orcid.org/0000-0002-0140-1610>

Trofimov P. S., <http://orcid.org/0000-0101-9674-9865>

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

### РЕЗЮМЕ

Рак щитовидной железы остается на данный момент времени, самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез как в России, так и во всем мире. Существует две группы рака щитовидной железы: дифференцированные и недифференцированные опухоли. При дифференцированном раке щитовидной железы T1N0M0, допустимы малоинвазивные оперативные вмешательства в виде гемитиреоидэктомии с центральной лимфоденэктомией и использование видеоэндоскопических технологий. Во всех остальных случаях выполняют тиреоидэктомию с лимфаденэктомией. В ряде случаев недостаточный объем первичных операций приводит к рецидиву и требуют повторных операций. Нами представлен клинический случай повторного оперативного лечения пациента с рецидивом папиллярного рака щитовидной железы с существующим пищеводным и трахеальным свищем. Была выполнена реконструктивная операция с удалением щитовидной железы и лимфатических коллекторов. Выводы. Таким образом, повторные и реконструктивные операции при раке щитовидной железы, позволяют добиться радикальности хирургического этапа лечения и достичь хорошего эффекта благодаря радиоiodтерапии. Реконструктивные этапы позволяют закрыть свищи пищевода и трахеи, таким образом добиться социальной адаптации и реабилитации пациента.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, повторные операции, реконструкции.

### REPEATED OPERATIONS FOR THYROID CANCER

Mykhaylichenko V. Yu., Kerimov E. Ya., Butyrskiy A. G., Kerimov E. E., Trofimov P. S., Samarin S. A.

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky Crimean Federal University, 295006, Simferopol, Russia.*

### SUMMARY

Thyroid cancer remains at this point in time, the most common malignant tumor of the endocrine glands both in Russia and throughout the world. There are two groups of thyroid cancer: differentiated and undifferentiated tumors. In differentiated thyroid cancer T1N0M0, minimally invasive surgical interventions in the form of hemithyroidectomy with central lymphadenectomy and the use of video endoscopic technologies are permissible. In all other cases, thyroidectomy with lymphadenectomy is performed. In some cases, insufficient volume of primary operations leads to relapse and requires repeated operations. We presented a clinical case of repeated surgical treatment of a patient with recurrent papillary thyroid cancer with an existing esophageal and tracheal fistula. Reconstructive surgery was performed with the removal of the thyroid gland and lymphatic collectors. Conclusions. Thus, repeated and reconstructive surgeries for thyroid cancer make it possible to achieve radicality of the surgical stage of treatment and to achieve a good effect thanks to radioiodine therapy. Reconstructive stages allow closing the fistulas of the esophagus and trachea, thus achieving social adaptation and rehabilitation of the patient.

**Key words:** thyroid cancer, reoperations, reconstructions.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 0,4-3% среди других злокачественных опухолей других локализаций [1,2]. Радиационное облучение безусловно отрицательно влияет на онкологическую заболеваемость данной патологией [3]. По дан-

ным некоторых авторов, у 30% женщин старше 30 лет выявляются те или иные очаговые образования в ткани ЩЖ и наибольшие диагностические трудности дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований возникают при наличии именно узловых образований паренхимы. У взрослых пациентов

с узловыми образованиями ЩЖ рак выявляется в 20% случаев, а у детей и подростков процент заболеваемости раком может достигать 52,1% [4]. Кроме того, имеется значительный разброс заболеваемости данной патологией как по регионам, так и по разным странам [5]. Следует отметить, что рак может возникать и остатке ЩЖ после перенесенных операций [6], в связи с чем дискутируется вопрос об остатке ткани ЩЖ при диффузном токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите и др.

Чаще РЩЖ диагностируется у женщин (4,0 на 100 000 населения в России), реже ей болеют лица мужского пола (1,1 на 100 000) [7,8].

Диагностика и гистологическая верификация узлового образования и РЩЖ связана с рядом трудностей. Определить наличие небольшой опухоли физикальными методами весьма сложно, тем более при атипичном ее расположении. При наличии большой опухоли и распространенном раке может быть тяжело выявить взаимосвязь с окружающими органами, истинные границы инвазии.

В первичной диагностике опухолей ЩЖ УЗИ по информативности и доступности занимает ведущее место [9,10]. Преимуществом метода ультразвукового исследования являются: неинвазивность, высокая разрешающая способность, реальная оценка размеров опухолевого узла в 3-х проекциях, возможность провести оценку кровотока (УЗ доплерография) [11]. Современные высокотехнологичные ультразвуковые сканеры позволяют верифицировать кистозные образования от 2 мм, а солидные – от 4 мм, в результате достигается частота выявления непальпируемых узлов у «здоровых» пациентов в 10–40 % случаев [12].

В то же время отсутствие достоверных сонографических специфических критериев доброкачественности или злокачественности некоторых видов очаговых образований ЩЖ представляют диагностическую проблему. Существует большое сонографическое сходство между фолликулярной аденомой и высококодифференцированным раком, среди всех фолликулярных опухолей при гистологическом исследовании около 20% оказываются фолликулярным РЩЖ. В литературе описаны случаи наличия опухолевых изменений в ткани ЩЖ при воспалительных и аутоиммунных процессах, раковой трансформации стенки кисты, кистозной дегенерации аденом [13,14]. Трудности верификации и разнообразие УЗ картины опухолей ЩЖ диктуют необходимость проведения более тщательной дифференциальной диагностики с доброкачественными образованиями.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ на сегодняш-

ний день является самым доступным, информативным, малоинвазивным методом дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ [15,16].

По данным литературы большинство исследователей считают, что УЗ сканирование в сочетании с ТАПБ является «золотым» стандартом современной диагностики злокачественных образований ЩЖ, позволяет верифицировать опухоль с достоверностью до 73–93,5 % [17].

Достоверная предоперационная верификация РЩЖ на догоспитальном уровне устанавливается только в 54–61% случаев среди всех пациентов с узловыми образованиями в неспециализированных стационарах, что приводит к выполнению нерадикальных операций. Все вышеперечисленное требует необходимость разработки более эффективных диагностических алгоритмов для выявления ранних форм злокачественных новообразований ЩЖ [18], в последнее время большое внимание уделяется молекулярно-генетическому анализу ткани опухоли, которую получили при пункционной биопсии. Разрабатываются новые методы дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы, основанные на ультразвуковой эластометрии, двухфазной сцинтиграфии и др. [15]. Объем и техника операций при РЩЖ определяется гистологической формой опухоли и степенью ее распространения [19].

Клинический случай. Больной А., 62 лет, поступил в отделение хирургии №2 Клинического многопрофильного медицинского центра Святителя Луки 18.05.2021 года с диагнозом: Папиллярный РЩЖ T4N2Mx. Состояние после оперативного лечения в 2019 году (Рис.1). Больному в 2019 году была сделана гемитиреоидэктомия слева по поводу папиллярного рака щитовидной железы, во время операции был поврежден левый возвратный нерв, пищевод. Была наложена трахеостома, гастростома, наблюдалась длительная лимфоррея (7 месяцев после операции). При поступлении имеется функционирующая трахеостома, пищеводный свищ закрыт, имеется рецидив опухоли в ложе левой доли щитовидной железы (размеры 10x12x8 см), опухолевая деформация правой доли щитовидной железы, крупные метастазы (диаметром до 3-4 см) по ходу левого сосудистого пучка шеи, надгрудные метастазы в большом количестве до 2 см в диаметре.

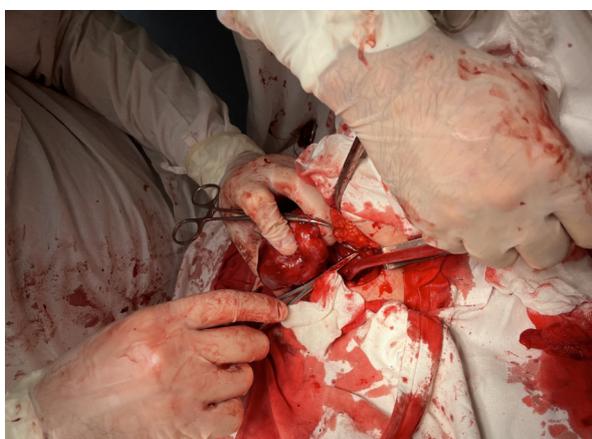
После дообследования и предоперационной подготовки пациент был взят в операционную. Окаймляющим разрезом иссечен старый рубец и поверхностные ткани свищей. При ревизии выделена передняя стенка пищевода, иссечен свищ трахеи (Рис.2), последний ушит и покрыт акриловым клеем (Рис.4). Далее произведена мобилизация щитовидной железы (Рис.3), выполнена



**Рис. 1** Рис.1. Состояние до операции



**Рис.2.** Иссечение рубцов трахеи и пищевода



**Рис.3.** Мобилизация остатка левой доли щитовидной железы



**Рис.4.** Герметизация шва трахеи акриловым клеем



**Рис.5.** Мобилизация лимфатического протока



**Рис.6.** Ушита стенка яремной вены

тиреоидэктомия (Рис.3, 7). Выделена грудинно-ключично-сосцевидная мышца, взята на держалку, мобилизованы лимфатические узлы и сосуды шеи слева, мобилизованы III, IV, V и VI группа лимфатических узлов с метастазами (Рис.5), при мобилизации IV группы было обнаружено про-

растание опухолевых масс в стенку общей яремной вены, последняя пристеночно резецирована, ушита (Рис.6).

Больной в удовлетворительном состоянии на 5 сутки выписан из отделения и отправлен на курсы радиойодтерапии. На момент осмотра через 7 ме-



Рис.7. Удаленный препарат

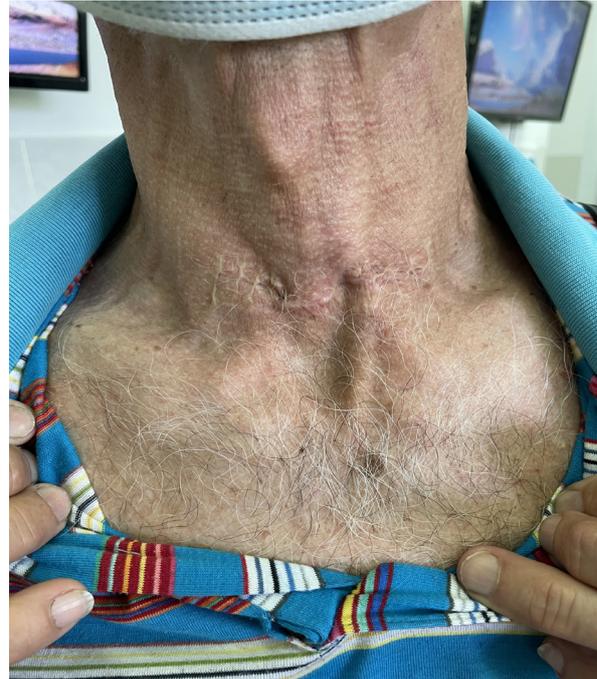


Рис.8. Состояние через 6 месяцев после

сяцев (Рис.7), общее состояние удовлетворительное, имеются уменьшенные в размерах, после радиойодтерапии, метастазы загрудинные лимфатические узлы, функция дыхания не нарушена.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, повторные и реконструктивные операции при раке щитовидной железы, позволяют добиться радикальности хирургического этапа лечения и достичь хорошего эффекта благодаря радиойодтерапии. Реконструктивные этапы позволяют закрыть свищи пищевода и трахеи, таким образом добиться социальной адаптации и реабилитации пациента. Расширенные повторные операции позволяют «дозабрать» опухолевые массы и метастазы, с хорошим клиническим эффектом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. - СПб.: Питер; 2006.
2. Михайличенко В. Ю., Безруков О. Ф., Каракурсаков Н. Э., Бутырский А. Г., Расулов Н. А., Расулова Л. С. Фолликулярный рак щитовидной железы: о возможности микрометастазирования (на примере клинического случая). Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(1):104-109.

3. Справочник по онкологии. Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. - Киев: Здоров'я; 2000.

4. Рак щитовидной железы. Доступно по ссылке: <http://www.euroonco.ru/oncology/endokrinniy-rak/rak-shhitovidnoj-zhelezy/> Ссылка активна 15.09.2021

5. Петрова Г. В., Каприн А. Д., Старинский В. В., Грецова О. П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;2(5):5-10.

6. 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. Актуальные проблемы эндокринной хирургии (материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии). МНИУ; 2018:63-67.

7. Аналитический отчет по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2003-2014 гг. Отчет подготовлен: д.м.н. проф. Е.А. Трошиной и д.м.н. Н.М. Платоновой, под редакцией академика РАН Г.А. Мельниченко. М.; 2015.

8. Герасимов Г.А. Печальная статистика. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(4):6-12. <https://doi.org/10.14341/ket201546-12>

9. Тимофеева Л. А., Алешина Т. Н., Юсова М. А. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы. Материалы XIV Всероссийского национально-го конгресса лучевых диагностов и терапевтов. 2020:13-14.

10. Макаров И. В., Галкин Р. А., Шибанов В. Я., Ахматалиев Т. Х. Современный подход к хирургическому лечению больных с заболеваниями щитовидной железы. Хирургическая коррекция эндокринных нарушений. Сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. Рязань. 2017:70-75.

11. Гудилина Е. А., Синюкова Г. Т., Данзанова Т. Ю., Аллавердиева Г. Ф., Лепэдату П. И. Применение ультразвуковой эластографии и эластометрии сдвиговой волной в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(4):42-52.

12. Курданов М. А., Курданов Ж. А. Опыт применения эластографии в раннем выявлении рака щитовидной железы. Экологическая эндокринология: Материалы III Республиканской научно-практической конференции. Под редакцией С.А. Абусуева; 2016: 103-105.

13. Рясков Л.А., Абрамян Е.И., Богданова Ю.В., Лисицын А.С. Целесообразность применения метода тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии в диагностике рака щитовидной железы. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Под редакцией В.И. Петрова; 2016:127.

14. Макаров И. В., Галкин Р. А., Шпигель А. С., Лебедева Е. А., Ахматалиев Т. Х., Романов Р. М. Хирургическая тактика лечения больных с заболеваниями щитовидной железы. Аспирантский вестник Поволжья. 2017;1-2:113-117.

15. Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А., Бойков И. В., Криволапов Д. С., Рожникова Н. Я., Кротова Е. В., Талантов С. В., Вшивцев Д. О. Возможности новой методики динамической двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020;39(3-5):146-152.

16. Ромащенко 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;(S1):101-105.

17. Бритвин Т. А., Бондаренко Е. В., Бондаренко В. О., Демидова Т. Ю. Ультразвуковое

исследование и аспирационная пункционная биопсия в диагностике кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):120-125.

18. Паламарчук В. О., Квітка Д. М., Мазур О. В. Ризик-орієнтоване лікування папілярного раку щитоподібної залози. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;3:7-13.

19. Романчишен А. Ф., Решетов И. В., Вабалайте К. В. Атлас хирургии щитовидной и околощитовидных желез. Москва; 2021.

#### REFERENCES

1. Valdina E.A. Diseases of a thyroid gland: Manual. Saint Petersburg: Piter; 2006. (In Russ.)

2. Mykhaylichenko V. Y., Bezrukov O. F., Karakursakov N. E., Butyrskii A. G., Rasulov N. A., Rasulova L. S. Thyroid follicular carcinoma: about probability of micrometastases (on the database of clinical case). Tavrishesky mediko-biologicheskyy vestnik. 2019;22(1):104-109. (In Russ.)

3. Reference book on oncology. Ed: Shalimov S A, Grinevich Y A, Myasoedov D V. Kiev: Zdoroviya; 2000. (In Russ.)

4. Thyroid cancer. Available at : <http://www.euroonco.ru/oncology/endokrinyj-rak/rak-shhitovidnoj-zhelezy/>, access 15.09.2021 (In Russ.)

5. Petrova G V, Kaprin A D, Starinskiy V V, Gretsova O P. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Oncologiya. 2014;2(5):5-10. (In Russ.)

6. 1. Mikhailichenko V. Yu., Bezrukov O. F., Samarin S. A., Zima D. V., Shtoda D. E., Andronik Yu. A. Cancer in the thyroid tissue remnant after organ-preserving operations for benign diseases. Actual problems of endocrine surgery (proceedings of the XXVIII Russian symposium on endocrine surgery). MNIU; 2018:63-67. (In Russ.)

7. Report: results of basic epidemiological characteristics monitoring for iodine deficiency disorders in Russian Federation in 2003-2014. Ed. by Melnichenko G.A. Moscow; 2015. (In Russ.)

8. Gerasimov G.A. Sad statistics. Clinical and experimental thyroidology. 2015;11(4):6-12. (In Russ.) doi:10.14341/ket201546-12 (In Russ.)

9. Timofeeva LA, Aleshina TN, Yusova MA. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of thyroid cancer. Materials of the XIV All-Russian National Congress of Radiation Diagnosticians and Therapists; 2020:13-14. (In Russ.)

10. Makarov I. V., Galkin R. A., Shibanov V. Ya., Akhmataliev T. Kh. Modern approach to surgical treatment of patients with thyroid diseases. Surgical correction of endocrine disorders. Collection of works dedicated to the 25th anniversary of the Department of Surgical Endocrinology. Ryazan; 2017: 70-75. (In Russ.)

11. Gudilina E.A., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu., Allahverdieva G.F., Lepedatu P.I. The Use of Ultrasonic Elastography and Shear Wave Elastometry in the Diagnosis of Local Thyroid Cancer Recurrence. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;2(4):42-52. (In Russ.) doi: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-42-52. (In Russ.)
12. Kurdanov MA, Kurdanov Zh. A. Experience in the use of elastography in the early detection of thyroid cancer. *Ecological endocrinology: Proceedings of the III Republican scientific and practical conference*. Edited by S.A. Abusueva. 2016:103-105. (In Russ.)
13. Ryaskov L.A., Abramyan E.I., Bogdanova Yu.V., Lisitsyn A.S. The expediency of using the method of fine-needle puncture aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer. *Actual problems of experimental and clinical medicine: Materials of the 74th open scientific-practical conference of young scientists and students of Volgograd State Medical University with international participation*. Edited by V.I. Petrov. 2016: 127. (In Russ.)
14. Makarov I. V., Galkin R. A., Shpigel A. S., Lebedeva E. A., Ahmataliev T.H., Romanov R. M. Modalities of surgical treatment of patients with thyroid disorders. *Aspirantskii vestnik Povolzhya*. 2017;1-2:113-117. (In Russ.)
15. Britvin T. A., Bondarenko E. V., Bondarenko V. O., Demidova T. Yu. Ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of a cystic type of thyroid papillary cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):120-125. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-014.
16. Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Boykov I.V., Krivolapov D.S., Rozhnikova N.Ya., Krotova E.V., Talantov S.V., Vshivtsev D.O. a new technique of dynamic two-indicator scintigraphy in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Izvestija Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii*. 2020; 39 (3-5): 146-152. (In Russ.)
17. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Vshivtsev DO, Zherebtsov ES Modern diagnostic and minimally invasive technologies in thyroid surgery. *Vestnic Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii*. 2019; (S1): 101-105. (In Russ.)
18. Palamarchuk V. O., Kvitka D. M., Mazur O. V. Risk-oriented treatment of papillary thyroid cancer. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2019;3:7-13. doi: 10.30978/CEES-2019-3-7. (In Ukr.)
19. Romanchishen AF, Reshetov IV, Vabalaite KV Atlas of thyroid and parathyroid surgery. Moscow, 2021. (In Russ.)

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОГО КИСТОЗНОГО ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА

**Стяжкина С. Н., Зайцев Д. В., Веселова Е. С., Балтачев А. А., Кирьянов Н. А.**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ», 426034, ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, Россия

**Для корреспонденции:** Стяжкина Светлана Николаевна доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, 426034, ул. Коммунаров, 281, г.Ижевск, Россия. E-mail: skv031519@gmail.com

**For correspondence:** Svetlana N. Styazhkina Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery the Izhevsk State Medical Academy, 426034, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, Russia. E-mail: skv031519@gmail.com

### Information about authors:

**Styazhkina S. N.**, <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

**Zaitsev D. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-8621-0599>

**Veselova E. S.**, <https://orcid.org/0000-0002-7017-8301>

**Baltachev A. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-5121-7494>

**Kiryanov N. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-6944-2083>

### РЕЗЮМЕ

На данный момент развития эндокринной хирургии, опухоли надпочечников и их дифференциальная диагностика представляет не только клинический, но научный интерес. Нефункционирующие опухоли надпочечников как правило не требуют оперативного вмешательства, тем не менее существуют клинические ситуации, которые требуют хирургической коррекции. Нами представлен клинический случай гигантского кистозного образования надпочечника, требующий хирургического вмешательства. Разбор клинического случая – гигантская киста надпочечника диаметром 18-20 см у пациентки женского пола. Данный случай представляется интересным для практикующих врачей хирургов тем, что данная патология хоть и стала встречаться гораздо чаще ввиду усовершенствования методов диагностики, но образования таких размеров представляют собой редкое течение.

**Ключевые слова:** надпочечники, киста надпочечника, инциденталома, диагностика, кистозное образование

### SURGICAL ASPECTS OF GIANT ADRENAL CYSTIC FORMATION TREATMENT

**Styazhkina S. N., Zaitsev D. V., Veselova E. S., Baltachev A. A., Kiryanov N. A.**

*Medical Academy, Izhevsk, Russia*

### SUMMARY

Nowadays the development of endocrine surgery, adrenal tumors and their differential diagnostics are of particular not only clinical but scientific interest. Non-functioning adrenal tumors generally do not require surgical intervention, however, there are clinical situations that require surgical correction. We presented a clinical case of a giant cystic formation of the adrenal gland requiring surgical intervention. Analysis of a clinical case showed that a female patient had a giant cyst of the adrenal gland with a diameter of 18-20 cm. This case seems to be interesting for a practicing surgeons because this pathology, even though it began to occur much more often due to the improvement of diagnostic methods, but formations of this size represent a rare appearance.

**Key words:** adrenal glands, adrenal cyst, incidentaloma, diagnosis, cystic formation.

Нефункционирующие опухоли в надпочечниках – это надпочечниковые новообразования, не обладающие гормональной активностью. Они бывают злокачественными и доброкачественными.

Кисты надпочечников – доброкачественные новообразования, развивающиеся из клеток мозгового или коркового вещества надпочечника, которые могут иметь различный морфологический конгломерат, клиническую картину и являться функциональными или нефункциональными в зависимости от эндокринологической активности [2].

Распространенность среди совокупности доброкачественных новообразований 2-8% в зависимости от возрастной группы пациентов, среди

лиц, старше 50 лет частота встречаемости 5-8%, в то время как у пациентов до 25 лет менее 1,5% [3].

Кистозные образования, чаще всего, закладываются еще в эмбриональном периоде и с течением времени растут. На сегодняшний день нет единой причины возникновения кистозных образований надпочечников, но, среди пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) имеют место быть случаи, когда появление кисты может быть спровоцировано кистозным дегенерациями узла надпочечника или сосудистыми заболеваниями. Реже всего встречается образование кистозных полостей вследствие бактериальных, грибковых инфекций, паразитарных заболеваний или злока-

чественных новообразований лимфоузлов. В некоторых случаях нефункционирующие опухоли могут вызвать инфильтративно-ретроперитонеальные либо диффузные изменения, а также быть причиной гематомы надпочечников вследствие своего разрыва и возникнувшего кровоизлияния.

В зависимости от морфологии различают следующие виды кист:

1. Истинная эндотелиальная (50%) – развивается при эктазии кровеносных сосудов.
2. Истинная эпителиальная (10%) – киста, которая выстлана мигрирующими клетками секреторного почечного сегмента.
3. Паразитарная (3%) – это вид кисты, который формируется в результате эхинококковой инвазии.
4. Псевдокиста (37%), которая по сути своей является опухолью, появившейся вследствие кровоизлияния в ткани надпочечников.

На сегодняшний день нет единой причины возникновения кистозных образований надпочечников, но имеет место генетически детерминированное отклонение, когда они закладываются еще в эмбриональном периоде и с течением времени растут [1; 5].

В большинстве случаев кисты являются редко встречающейся патологией среди заболеваний надпочечников. Другое название данного заболевания – инциденталомы, так как кисты обнаруживаются случайно в ходе УЗИ или КТ брюшной полости по поводу другой нозологической формы или патологий других органов и систем. Связано это с тем, что такие образования, не достигающие в диаметре 7-10 см, протекают бессимптомно. Встречается это примерно в 5% случаев от общей совокупности инциденталом надпочечников [1].

Появление клинических признаков, которые могут предположить наличие кистозного образования в области надпочечника связано с его расположением или постепенным увеличением в диаметре. Самые часто встречающиеся жалобы пациентов при чрезмерном разрастании кистозной полости: боли в спине и животе, повышения артериального давления. Связано это с тем, что кистозная полость разрастается и оказывает давление на расположенные рядом органы и сосуды, которые также расположены рядом или кровоснабжают саму железу.

Выбор оптимального метода лечения и хирургическая тактика определяются размерами кистозного образования и тяжестью ее клинических проявлений. Пациенты с размерами кисты до 5 см и толщиной ее стенки менее 3,5 мм без каких-либо осложнений и симптомов малигнизации подлежат амбулаторному лечению и динамиче-

скому наблюдению для оценки состояния кисты. Образования с размерами более 5 см и толщиной стенки свыше 3,6 мм с признаками малигнизации и кровоизлияниями в полость кисты подлежат хирургическому лечению [4,7,9,10].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гистологические препараты окрашены гематоксилином и эозином, сфотографированы с увеличением 200.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено исследование на базе хирургического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевск.

Больная И. 61 год считает себя больной в течение нескольких лет. За последние несколько месяцев отмечала, значительный рост пальпируемого образования, появились ноющие боли в левой половине живота. Тошноты, рвоты, нарушений стула, гипертермии не отмечала. Травмы, приступы острого панкреатита отрицает. С 22.03 по 29.03 – стационарное лечение в хирургическом отделении Можгинской РБ, обследована, выявлено гигантское забрюшинное образование слева. Переведена в 1 РКБ г. Ижевска для оперативного лечения.

**Анамнез жизни:** Сопутствующие заболевания: ИБС, ГБ 1 ст. р.3. Перенесенные заболевания: ОРВИ, в 2017 г. выявлена, небольшая киста левой почки. Вирусный гепатит, туберкулез, ВИЧ, ЖКБ, панкреатит, травмы живота, операции на животе отрицает. Гемотрансфузий не было. Аллергоанамнез без особенностей.

**Общий осмотр:** Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы, склеры, физиологической окраски. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Пульс 72 в мин. АД 130/90 мм. рт. ст. Язык влажный. Живот увеличен в объеме за счет “выбухания” левой половины, мягкий, практически безболезненный. Симптомы Ортнера, Щеткина-Блюмберга, Мейо - Робсона отрицательны. Перистальтика выслушивается. Симптом сотрясения отрицателен с обеих сторон.

**Локальный статус:** образование занимает всю левую половину живота, пальпируется крупное, флюктуирующее, не смещаемое, безболезненное, объемное образование размерами 20x18 см. Кожные покровы над ним не изменены.

**Диагноз клинический:** D20,0. Доброкачественное новообразование забрюшинного пространства. Киста забрюшинного пространства слева.

#### Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови (05.04.2021):

Эритроциты -  $3,5 \cdot 10^{12}/л$ , Гемоглобин - 88 г/л, Гематокрит - 29,1%, Лейкоциты -  $9 \cdot 10^9/л$ , Ср. объем эр - 88,4 фл, Содерж. гемогл. в эр - 26,7 пг, Конц. гемогл. В эр - 30,2 мг/дл, Тромбоциты-  $310 \cdot 10^9/л$

Билирубин общий - 10,2 мкмоль/л, АЛТ - 15,6 ед/л, АСТ- 18,54 ед/л

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования.

*RW, ВИЧ, HBSAg, HCV:* – отрицательные.

Результаты инструментальных методов исследований:

*УЗИ брюшной полости (18.03.2021):* объемное образование брюшной полости (многокамерное). Сложно исключить заинтересованность левой доли печени (паразитарная киста).

**Рекомендации:** cito СКТ ОБП.

Спиральная компьютерная томография брюшной полости (24.03.2021):

*Заключение СКТ:* Гигантское, многокамерное кистозное образование забрюшинного пространства слева. Необходимо дифференцировать между панкреатогенной псевдокистой, макрокистозной цистаденомой и лимфокистой.

*УЗИ органов брюшной области (30.03.2021):*

*Заключение:* многокамерное жидкостное образование забрюшинного пространства слева без четкой органопринадлежности (не исключена панкреатогенная псевдокиста); очаговых образований в печени по типу гемангиом; деформаций, множественных полипов желчного пузыря; диффузных изменений в поджелудочной железе.

На основе данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований было принято решение приступить к оперативному вмешательству.

Подготовительный этап состоял в инфузионной, антибактериальной терапии, с применением препаратов гепарина, калия и магния. Оперативное лечение решено было провести в два этапа учитывая большой размер жидкостного образования забрюшинного пространства.

**Первый этап операции:** 31.03.2021

Больной проведена плановая операция: наружное дренирование кисты надпочечника под УЗ контролем.

Под внутривенным наркозом в точке, намеченной под контролем УЗИ (по средней подмышечной линии, ниже левой реберной дуги) выполнена пункция жидкостного скопления. Получена мутная буровато-коричневая гнойная жидкость. Взята на амилазу и на посев. В этой точке выполнено дренирование жидкостного скопления дренажом толщиной 24 Fr. Эвакуировано около 4 литров вышеописанной жидкости. Полость сканирования физиологическим раствором дренаж фиксирован к коже швом. Асептическая повязка.

Состояние после проведенной операции удовлетворительное.

Цитологическое исследование аспирата не выявило признаков атипии. Уровень эритроцитов – 20-40 в п/з, лейкоцитов 20-60 в п/з.

**Второй этап операции:** 05.05.2021

Больной проведена плановая операция под общим наркозом: лапароскопическая эпинефрэктомия слева. Под интубационным наркозом выполнена срединная лапаротомия, брюшина блестящая, выпота нет. Печень вишневого цвета, не увеличена, в проекции 4-го сегмента гемангиома до 3-х см в диаметре бугристая, вишневого цвета. Поджелудочная железа не увеличена, дольчатость сохранена, парапанкреатического отека, очагов стеатонекроза нет. Слева от позвоночника в забрюшинной клетчатке объемное образование 25x18x15 см от диафрагмы до крыла подвздошной кости, оттесняющее почку книзу, селезенку кверху и кпереди, аорту вправо. Тело желудка, нисходящая ободочная кишка распластаны на образовании. Нисходящая ободочная кишка мобилизована по переходной складке, освобождена передняя стенка жидкостного образования, представленная плотной фиброзной капсулой, дренаж расположен в полости образования, удален, эвакуировано до 0,7 литров мутной серозной жидкости. При мобилизации образования выделены сосуды левой почечной ножки, которые интимно распластаны на инфильтрированной капсуле. Дифференцирована почечная вена и артерия, отходящие от них сосуды к образованию верифицированы как надпочечниковые, сосуды почечной ножки выделены из рубцов, при выделении надпочечниковой артерии, устье которой на расстоянии 7 см от устья почечной артерии, произошла травма почечной артерии в продольном направлении. Рана артерии ушита 4/0 премиленом. Почка признана жизнеспособной. Образование выделено, отделено от аорты, удалено. Контроль, гемостаза – сухо, учет салфеток - верен. Брюшная полость и забрюшинное пространство санированы, дренированы ПХВ-трубками (к ложу надпочечника, по левому фланку и в малый таз). Операционная рана ушита послойно, наглухо, спиртовая асептическая повязка.

После операции состояние больной ухудшилось, необходимо было провести третий этап операции. Было проведено УЗИ в ходе которого были установлены: отсутствие кровотока артерии правой почки, признаки острого инфаркта, окклюзии правой почечной артерии с явлениями нефронекроза, что является показанием к релапаротомии и ревизии под эндотрахеальным наркозом.

**Третий этап операции:** 20.05.2021

2021, том 24, № 2

Под эндотрахеальным наркозом произведена релапаротомия по старому рубцу, при ревизии брюшной полости и забрюшинного пространства незначительное количество серозного выпота, выделена левая почка при ревизии почечная ножка инфильтрирована, паренхима почки дряблая, серого цвета с признаками расплавления, принято решение о выполнении нефроэктомии. Почечная ножка дважды перевязана, пересечена мочеточник выделен на пересечении, перевязан, пересечен. Почка выделена из окружающих тканей удалена, направлена на гистологическое исследование. Гемостаз сухо. Дренажирование брюшной полости, послойно швы в рану. Асептическая повязка.

После операции состояние было удовлетворительное.

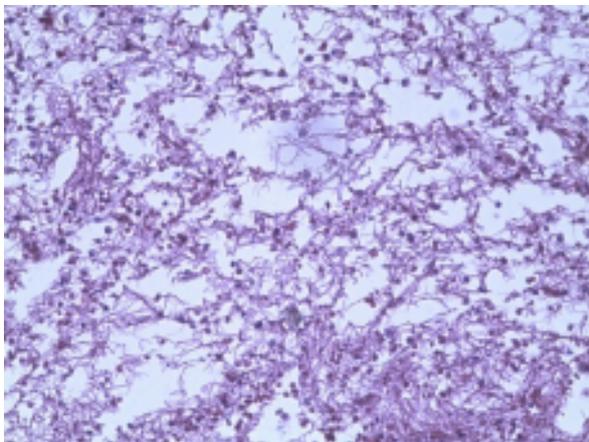
*Тест АМУ-М VB (16.04.2021):* концентрация 8,7

**Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала**

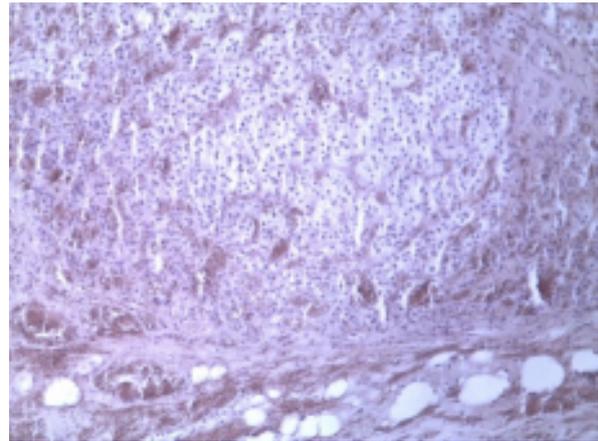
**Заключение:** тромбозы артерий почки, обширные зоны некронефроза с демаркацией. Очаги экссудативно-деструктивной реакции в почке, распространяющиеся на паранефральную жировую клетчатку ворот почки.

**Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала**

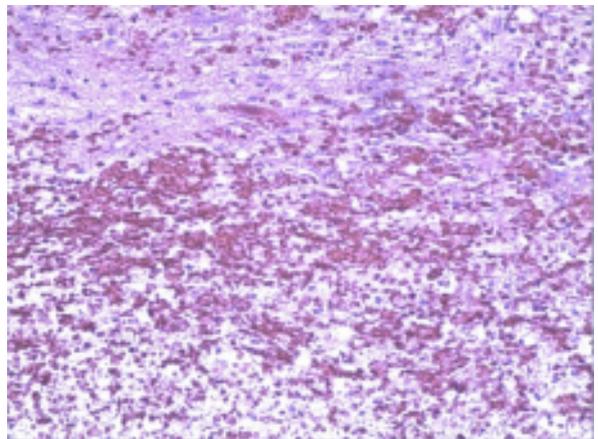
**Заключение:** 1-2 - фрагменты стенки хр. абсцесса образованного фиброзной и зрелой грануляционной тканями с умеренной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией, на внутренней поверхности лейкоцитарно-некротический детрит и фибрин, небольшой фрагмент ткани надпочечника с дистрофическими жировыми изменениями (рис. 1-4).



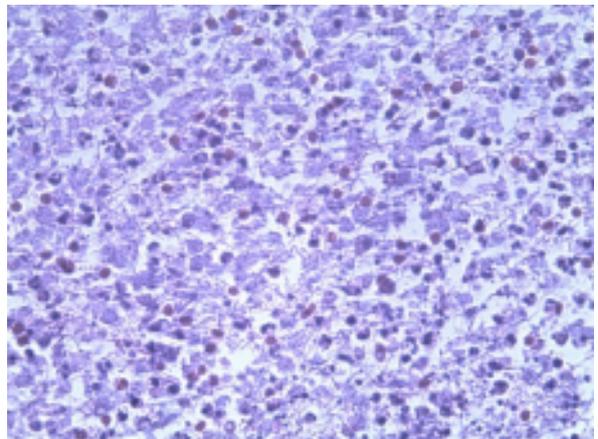
**Рис. 1. Клетки кисты надпочечника.**



**Рис. 2. Сохраненная корковая часть надпочечника с наличием клубочков.**



**Рис. 3. Кровоизлияние в ткань кисты**



**Рис. 4. Опухолевые клетки надпочечника (ув. 400).**

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представлен анализ осложненной кисты надпочечника больших размеров. В данной работе приведен анализ редко встречающейся патологии надпочечника, важно обратить внимание на то, что данная инсиденталома, которая протекала бессимптомно, без проявления каких-либо кли-

нических признаков и гормональной активности, поэтому необходимо тщательное диспансерное наблюдение старшей возрастной группы. Для выявления инциденталомы на ранних сроках поможет ультразвуковой мониторинг и внимательный сбор анамнеза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Василевич А. П., Протасевич А. И., Куделич О. А. Гигантская киста левого надпочечника: трудность диагностики в дооперационном периоде. *Новости хирургии.* 2017;19(4):130-132.
2. Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Котова И. В. Особенности диагностики и выбора тактики лечения у больных с кистозными новообразованиями надпочечников. *Проблемы эндокринной патологии.* 2017;2(60):5-12. doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.01.
3. Бебезов Б. Х., Кыдыралиев А. Ю. Хирургическое лечение новообразований надпочечников. *Вестник КРСУ.* 2017;17(7):37-41.
4. Красильников Д. М., Малова И. И., Дзамуков Р. А. Киста надпочечника, осложненная кровоизлиянием. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017;10:97-99. doi: 10.17116/hirurgia20171097-99.
5. Бурякина С. А., Тарбаева Н. В., Волеводз Н. Н. Инциденталомы надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):185-194. doi:10.26442/00403660.2020.12.200451.
6. Chorney E., Rosen A., Lewis S. Radiologic Differentiation of Adrenal Lesions and Its Impact on Patient Management. *Contemp Diagnost Radiol.* 2016;39(3):1-5. doi: 10.1097/01.CDR.0000479544.35554.86
7. Курганов И. А., Емельянов С. И., Богданов Д. Ю., Мамиствалов М. Ш. Принципы выполнения и результаты лапароскопической резекции надпочечников. *Эндоскопическая хирургия.* 2020;26(3):10-18. doi: 10.17116/endoskop20202603110.
8. Miron A., Giulea C., Nădrăgea M., Enciu O. Laparoscopic Partial Adrenalectomy. *Chirurgia (Bucur).* 2017;112(1):77-81. doi: 10.21614/chirurgia.112.1.77
9. Kingler P. J., Fox T. P., Menke D. M., Knudsen J. M., Fulmer J. T. Pheochromocytoma as an incidentally discovered cystic adrenal mass. *Mayo Clin. Proc.* 2000;75(5):517-520. doi: 10.4065/75.5.517

10. Котельникова Л. П., Каменева О. С., Дмитриева А. М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Современные проблемы науки и образования.* 2008;6. Доступно на <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1153> (дата обращения: 18.09.2021).

#### REFERENCES

1. Vasilevich A. P., Protasevich A. I., Kudelich O. A. Giant cyst of the left adrenal gland: the difficulty of diagnosis in the preoperative period. *Surgery news.* 2017;19(4):130-132. (In Russ.)
2. Beloshitskiy M E, Britvin T A, Kotova I V Features of diagnosis and choice of treatment tactics in patients with cystic neoplasms of the adrenal glands. *Problems of endocrine pathology.* 2017;2(60):5-12. (In Russ.) doi:10.21856/j-PEP.2017.2.01.
3. Bebezov B. Kh., Kydyraliev A. U. Surgical treatment of adrenal gland masses. *Bulletin of KRSU.* 2017;17(7):37-41. (In Russ.)
4. Krasilnikov D M, Malova I I, Dзамukov R A Adrenal cyst complicated by hemorrhage. *Pirogov Russian Journal of Surgery / Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2017;10:97-99. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20171097-99.
5. Buryakina S A, Tarbaeva N V, Volevodz N N. Incidentaloma of the adrenal gland. Part 1. Computed tomography of an incidental adrenal gland: possibilities and difficulties of differential diagnosis. *Therapeutic archive.* 2020;92(12):185-194. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200451.
6. Chorney E, Rosen A, Lewis S. Radiologic Differentiation of Adrenal Lesions and Its Impact on Patient Management. *Contemp Diagnost Radiol.* 2016;39(3):1-5. doi: 10.1097/01.CDR.0000479544.35554.86
7. Kurganov I A, Emelyanov S I, Bogdanov D. Yu., Mamistvalov M. S. Principles of implementation and results of laparoscopic resection of the adrenal glands. *Endoscopic surgery.* 2020;26(3):10-18. (In Russ.) doi: 10.17116/endoskop20202603110.
8. Miron A, Giulea C, Nădrăgea M, Enciu O. Laparoscopic Partial Adrenalectomy. *Chirurgia (Bucuresti).* 2017; 112 (1): 77-81. doi: 10.21614/chirurgia.112.1.77
9. Kingler P. J., Fox T. P., Menke D. M., Knudsen J. M., Fulmer J. T. Pheochromocytoma as an incidentally discovered cystic adrenal mass. *Mayo Clin. Proc.* 2000;75(5):517-520. doi: 10.4065/75.5.517
10. Kotelnikova L P, Kameneva O S, Dmitrieva A M. Computed tomography in differential diagnosis of adrenal glands incident. *Modern problems of science and education.* 2008;3. Available at <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1153> (date of access: 18.09.2021).

## ЭНДОКРИННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА

**Белобородов В. А., Степанов И. А.**

*Кафедра общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия*

**Для корреспонденции:** Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, оф. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

**For correspondence:** Vladimir A. Beloborodov, M.D., Ph.D., Professor, Head, Department of General Surgery and Anesthesiology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk Region, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Str., 1, of. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

### Information about author:

**Beloborodov V. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-3299-1924>.

**Stepanov I. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-9039-914>.

### РЕЗЮМЕ

К наследственным эндокринным заболеваниям, ассоциированным с опухолями гипофиза, относятся множественные эндокринные неоплазии 1 типа (МЭН-1), множественные эндокринные неоплазии 4 типа (МЭН-4), семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни-комплекс, DICER1, а также синдром МакКьюн-Олбрайта. Развитие синдрома МЭН-1 (синдром Вермера) связано с мутациями гена-супрессора MEN-1 (Menin, 11q13), выделяют 3 его формы: клинические, семейные и генетические. Наиболее частыми гормонально-активными опухолями гипофиза являются пролактиномы – 60 %, соматотропиномы – 20-30 %, а также смешанные аденомы, продуцирующие оба гормона. Редко встречаются опухоли секретирующие гормон роста (10 %), аденокортикотропный гормон (АКТГ) (5 %) и ещё реже – тиреотропиномы, и гонадотропиномы. Клиническая симптоматика определяется характером роста (интраселлярный, супраселлярный), ее размерами и выраженностью сдавления окружающих тканей. Карни-Комплекс – редкое наследственное заболевание. Установлена генетическая природа этого синдрома (мутации 17q22-24 и 2p16). Опухоли гипофиза выявляются у большинства пациентов с Карни-комплексом. Аденомы гипофиза в подавляющем большинстве случаев соматотропный гормон (СТГ) или СТГ/пролактин (ПРЛ)-секретирующие. У 10 % пациентов проявляются акромегалией, из-за усиленной секрецией гормона роста. У большинства больных (до 80 %) бессимптомное увеличение уровня СТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИРФ-1). Синдром МакКьюн-Олбрайта (MAS) генетически обусловленное врожденное заболевание, из-за мутации в гене GNAS, в экзоне 8, характеризуется наличием признаков дисплазии фиброзно-кистозного характера костной ткани, пигментными пятнами кожного покрова (по типу кофейной гущи), нарушений функций органов внутренней секреции, нарушением функции гипофиза, щитовидной и околощитовидных желез, надпочечников. Наиболее частым проявлением является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек.

**Ключевые слова:** наследственные эндокринные заболевания, опухоли гипофиза, множественные эндокринные неоплазии.

## ENDOCRINE HEREDITARY DISEASES ASSOCIATED WITH PITUITARY TUMORS

**Beloborodov V. A., Stepanov I. A.**

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia*

### SUMMARY

Hereditary endocrine diseases associated with pituitary tumors include multiple endocrine neoplasias type 1 (MEN-1), multiple endocrine neoplasias type 4 (MEN-4), familial isolated pituitary adenomas, Carney complex, DICER1, and McCune-Albright syndrome. The development of MEN-1 syndrome (Vermeer's syndrome) is associated with mutations in the MEN-1 suppressor gene (Menin, 11q13); there are 3 forms of it: clinical, familial, and genetic. The most common hormone-active tumors of the pituitary gland are prolactinomas – 60 %, somatotropinomas – 20-30 %, as well as mixed adenomas that produce both hormones. Rarely are tumors secreting growth hormone (10 %), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (5 %), and even less often – thyrotropinomas and gonadotropinomas. Clinical symptoms are determined by the nature of growth (intrasellar, suprasellar), its size and the severity of compression of the surrounding tissues. Carney-Complex is a rare hereditary disease. The genetic nature of this syndrome has been established (mutations 17q22-24 and 2p16). Tumors of the pituitary gland are detected in the majority of patients with the Carney complex. Adenomas of the pituitary gland in the vast majority of cases are somatotrophic hormone (STH) or STH/prolactin (PRL) -secreting. In 10% of patients, acromegaly is manifested, due to increased secretion of growth hormone. Most patients (up to 80 %) have an asymptomatic increase in the level of STH, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). McCune-Albright syndrome (MAS) is a genetically determined congenital disease, due to a mutation in the GNAS gene, in exon 8, is characterized by the presence of signs of fibrocystic dysplasia of the bone tissue, pigmented spots of the skin (like coffee grounds), dysfunctions of internal organs secretion, dysfunction of the pituitary gland, thyroid and parathyroid glands, adrenal glands. The most common manifestation is gonadotropin-dependent premature puberty, which is mainly observed in girls.

**Key words:** hereditary endocrine diseases, pituitary tumors, multiple endocrine neoplasias.

## ВВЕДЕНИЕ

К наследственным эндокринным заболеваниям, ассоциированным с опухолями гипофиза, относятся множественные эндокринные неоплазии 1 типа (МЭН-1), множественные эндокринные неоплазии 4 типа (МЭН-4), семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни-комплекс, а также DICER1. В последней классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) опухолей эндокринных органов к наследственным опухолевым синдромам, при которых могут развиваться аденомы гипофиза, наряду с выше указанными, включен синдром МакКьюн-Олбрайта [1; 2].

МЭН-1 (синдром Вермера) – генетически обусловленная нозология с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой степенью пенетрантности. Формирование признаков синдрома связано с мутациями гена-супрессора опухолевого роста MEN-1 (Menin), который локализуется в 13 локусе длинного плеча 11 хромосомы (11q13). Менин является классическим опухолевым супрессором, его недостаточность приводит к гиперплазии клеток, а его отсутствие – к их опухолевой трансформации [2].

Принято выделять наследственные (85 %) и спорадические (15 %) формы синдрома МЭН-1. В 10-30 % случаев наследственных форм синдрома МЭН-1 и у 60-80 % пациентов с спорадической формой синдрома, мутации в гене MEN-1, как правило, не выявляются. Отсутствие мутаций в гене MEN-1 у пациента клинической картиной синдрома МЭН-1, вероятно, может объясняться мутациями в других генах, которые еще не изучены медицинской наукой [2; 3].

К наследственному синдрому МЭН-1 относят случаи, когда у пациента имеется родственник первой линии родства с одной из трех основных опухолей (околощитовидной железы, гипофиза, поджелудочной железы). Риск развития заболевания у родственников (первой линии родства) носителя мутантного аллеля составляет 50% [3].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями и протоколами выделяют следующие формы МЭН-1: клинические (наличие как минимум двух из трех опухолей основных органов-мишеней), семейные (наличие родственника первой линии родства с клинической картиной МЭН-1) и генетические (при верификации мутации в гене MEN-1), важно отметить, что последнее уточнение считается более надежным в постановке окончательного диагноза [4].

Синдром МЭН-1 проявляется синхронным или метахронным развитием гиперплазии или аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ), аденомой передней доли гипофиза, доброкачественными или злокачественными опухолями поджелудочной железы (ПЖ), реже – опухолями

щитовидной железы (ЩЖ) и коры надпочечников и значительно реже – опухолями желудочно-кишечного тракта, легких, вилочковой железы. При МЭН-1 развиваются не только эндокринные, но и неэндокринные опухоли. Описаны редкие и весьма уникальные наблюдения множественных поражений. Мы располагаем собственным наблюдением синдрома МЭН-1 с длительным и бессимптомным развитием опухолей 5 различных локализаций: гормонально-активные аденомы ОЩЖ, гормонально-активная опухоль гипофиза (пролактинома), злокачественный атипичный карциноид левого верхнедолевого бронха, нефункционирующая опухоль ПЖ и левого надпочечника [5].

Распространенность МЭН-1 составляет 1-10 случаев на 100 тысяч населения. Частота поражения эндокринных желез при МЭН-1 составляет: ОЩЖ – 90-100%, ПЖ – 70-80%, гипофиза – 50-70%. В рамках МЭН-1 возникают около 2-3% всех аденом гипофиза [5, 6]. В большинстве случаев синдром манифестирует первичным гиперпаратиреозом. Аденома передней доли гипофиза при семейных и спорадических формах МЭН-1 только в 10-20% является первым клиническим проявлением заболевания. В отечественной литературе приводится редкий случай синдрома МЭН-1, особенностью которого явилась неклассическая манифестация заболевания с пролактин-секретирующей макроаденомой гипофиза, а клинические симптомы опухолей других эндокринных органов развились постепенно в течение 17 лет [6].

Наиболее частыми гормональноактивными опухолями гипофиза являются аденомы (в 80 % – макроаденомы), гиперсекретирующие пролактин (пролактинома – 60 %), соматотропин (соматотропинома – 20-30%). При МЭН-1 чаще встречаются смешанные аденомы, продуцирующие пролактин и соматотропин. Редко встречаются опухоли секретирующие гормон роста (10%), АКТГ (5%) и значительно реже – тиреотропиномы, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ) и гонадотропиномы, секретирующие фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. От 10 до 30% аденом секретируют более одного гормона (чаще пролактин и соматотропин) [7].

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза при МЭН-1 составляют 5-15%, отличаются умеренным либо быстрым ростом, вызывают сдавление остальной части гипофиза и окружающих структур мозга. По данным иммуногистохимического анализа, большинство неактивных аденом гипофиза (74 % случаев) способны секретировать один или более тропных гормонов гипофиза [8]. Среди них выделяют две разновидности: из недифференцированных клеток (синхромофобная аденома) и онкоцитарная аденома (онкоцитомы). Ранними проявлениями являются стойкие голов-

ные боли, которые нарастают по мере прогрессирования патологического процесса, носят постоянный характер, не купируются анальгетиками. Возможны нарушения полей зрения, нарушения менструального цикла у женщин и половые расстройства у мужчин. Клиническая симптоматика определяется характером роста опухоли (интраселлярный, супраселлярный), ее размерами и выраженностью сдавления окружающих тканей. При интраселлярном росте возможно выпадение тропных функций гипофиза (чаще тиреотропной, гонадотропной) с развитием соответствующей симптоматики [8].

**Пролактинома** – самая распространенная опухоль гипофиза, составляет около 40% всех новообразований гипофиза, а симптомы гиперпролактинемии (ПРЛ) являются третьим, наиболее частым проявлением синдрома МЭН-1. Они часто достигают больших размеров, характеризуются мультицентрическим ростом. Наиболее ранние и характерные клинические проявления гиперпролактинемии у женщин – нарушения менструального цикла (дисменорея), лакторея, бесплодие, избыточная масса тела. Иногда отмечается рост волос на лице, конечностях, по белой линии живота. У мужчин развиваются половые расстройства (снижение либидо, потенции и фертильности), может развиваться гинекомастия с лактореей. При экстраселлярном опухолевом росте макроаденомы гипофиза развивается неврологическая симптоматика (головные боли, внутричерепная гипертензия, нарушение зрения). Лабораторным подтверждением заболевания служит определение уровня пролактина в сыворотке крови и данные функциональных проб с протирелином или метоклопрамидом. Повышение уровня пролактина у женщин более 25 нг/мл, у мужчин – более 20 нг/мл и отсутствие повышения его уровня при внутривенном введении тиролиберина свидетельствуют о наличии пролактиномы [9]. Лечение пролактиномы состоит в проведении селективной аденомэктомии или длительном использовании агонистов допамина.

**Соматотропинома** – гиперсекретирующая аденома гипофиза. Клинические проявления обусловлены длительной гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и гиперфункцией инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1). С избыточной секрецией СТГ связаны в течение длительного времени головные боли различной интенсивности и характера, общая слабость, потливость, снижение трудоспособности, парестезии; у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, у мужчин – нарушение функции половых желез. В последующем развиваются яркие специфические клинические проявления, прежде всего развиваются акромегало-

идные черты (изменения внешности, увеличение размеров отдельных частей тела), периостальное окостенение, неврологические и зрительные нарушения. Длительная гиперсекреция СТГ оказывает влияние на все органы и системы, что делает клиническую картину яркой и многосимптомной. Данные объективного осмотра больных с акромегалией достаточно специфичны. Однако раннее распознавание этой патологии у больных с МЭН-1 вызывает затруднения. Лабораторная диагностика основана на выявлении повышенного уровня соматотропина (более 10 нг/мл), ИРФ-1, неорганического фосфора, гиперлипидемии. На активную фазу акромегалии указывает отсутствие снижения уровня соматотропина в сыворотке крови менее 1 нг/мл через 2 часа после приема 75 г глюкозы [10].

**Кортикотропинома** (аденома гипофиза, продуцирующая адренокортикотропный гормон (АКТГ)) проявляется развитием клинической картины болезни Иценко-Кушинга. На ранних стадиях заболевания проявляется нарастание массы тела с диспластическим характером распределения подкожно-жировой клетчатки, матронизмом, множественными багровыми стриями, гирсутизмом, атрофией мышц передней брюшной стенки, плечевого пояса и нижних конечностей, транзитной артериальной гипертензией, системным остеопорозом, стероидным сахарным диабетом, нарушением психики (чаще депрессивные состояния, возможны реактивные психозы), снижением резистентности к инфекции, нарушением менструального цикла у женщин, снижением потенции у мужчин, иногда мочекаменная болезнь в связи с выделением избытка фосфатов и оксалатов [10].

**Тиреотропинома** – опухоль, секретирующая ТТГ, часто достигает больших размеров и имеет склонность к инвазивному росту. Клинически проявляется симптомами тиреотоксикоза, но офтальмопатия не развивается [10].

**Гонадотропинома** – аденома гипофиза, продуцирующая гонадотропные гормоны, имеет неспецифические симптомы и выявляются в основном по наличию типичной офтальмо-неврологической симптоматике. Клиническая картина может сочетаться с галактореей, вызванной гиперсекрецией пролактина окружающими аденоматканями гипофиза [10].

**Семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA, familial isolated pituitary adenoma)** – являются генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной степенью пенетрантности. Причиной возникновения аденом гипофиза являются мутации в гене AIP, локализованном в длинном плече 11 хромосомы 11q13. Мутации в гене AIP отмечены у 15-20 % семей с изолированными аденомами

гипофиза и в 1 % – при спорадических опухолях гипофиза. Для остальных FIPA-семей причинный ген пока не изучен [10; 11].

Заболевание характеризуется развитием опухолей гипофиза у двух и более членов семей при отсутствии других эндокринологических симптомов/комплексов, ассоциированных с опухолями. Установлено, что при FIPA опухоли могут быть гомогенные (аденомы одного клинического типа) и гетерогенные (опухоли различного типа в рамках одной семьи) [11]. Аденомы гипофиза в рамках FIPA составляют более 2 % от всех случаев аденом гипофиза.

В отличие от синдрома МЭН-1 и спорадических случаев, в семьях с FIPA преимущественно преобладают пролактиномы (40 %), соматотропиномы составляют 30 %, смешанные соматотропин/пролактин продуцирующие опухоли – около 10 %, гормонально-неактивные аденомы – также примерно в 10 % [11]. Пролактиномы в семьях с FIPA, по сравнению со спорадическими формами, ведут себя более агрессивно с преобладанием супраселлярного роста и инвазии кавернозных синусов. При соматотропиноме значительно чаще, чем при спорадических формах, наблюдается гигантизм. Аденомы гипофиза у пациентов с мутацией в гене AIP в 30 % случаев встречаются у лиц мужского пола. Большинство опухолей гипофиза у пациентов с AIP мутаций являются макроаденомами, имеют более агрессивное течение с ускоренным инфильтративным ростом, манифестируют в детском или юношеском возрасте у более половины пациентов (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 18-25 лет) [11].

**Карни-комплекс** – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой степенью пенетрантности гена (88-97 %). Заболевание впервые было описано J.A. Carneу и соавт. в 1985 году как комплекс, состоящий из миксомы сердца, пигментаций в виде округлых пятен и гиперактивности эндокринных желез [12]. Идентифицированы два хромосомных локуса, ответственных за возникновение Карни-комплекса. В начале XXI века была установлена генетическая природа этого синдрома: выявлены различные мутации в гене PRKAR1A на 17-й хромосоме (17q22-24), который кодирует регуляторную 1 альфа-субъединицу протеинкиназы Ф 1 типа и является геном супрессором роста опухоли. Мутации в гене PRKAR1A обнаруживаются в половине известных случаев семей, страдающих Карни-комплексом. Позднее обнаружен второй ген на хромосоме 2p16. Несмотря на известную генетическую гетерогенность болезни, клинически не выявлены фенотипические различия между пациентами с мутациями гена PRKAR1A и мутациями в хромосоме 2p16 [12].

**Синдром Маккьюна-Олбрайта (McCune-Albright Syndrome)** является генетическим заболеванием. Частота встречаемости составляет от 1:100000 до 1:1 000 000 населения. У лиц женского пола встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц мужского пола. Достоверной причиной формирования заболевания является мутация в гене GNAS, расположенного в экзоне 8 [13]. Характеризуется классической триадой симптомов: распространенной дисплазией фиброзно-кистозного характера костной ткани, наличием специфических пигментных пятен кожного покрова (по типу кофейной гущи), различными нарушениями функций желез внутренней секреции.

Поражение эндокринных органов обусловлено нарушением функции гипофиза, щитовидной и околощитовидных желез, а также надпочечников. Основные проявления эндокринных нарушений обусловлены автономной гиперфункцией гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Избыток соматотропного гормона поражает лишь 15-20 % пациентов. У некоторых пациентов соматотропинома сочетается с гиперпролактинемией. Наиболее частым проявлением является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек. Первые признаки полового созревания появляются у ребенка в возрасте не менее 3 года. У девочек проявляется в виде двух форм: полной (увеличение молочных желез, ранние менструации) или неполной (отсутствие менархе). Нарушения функции яичек выявляются у 80 % мальчиков в возрасте от 3 до 10 лет. У последних отмечается симметричное увеличение яичек, рост полового члена, оволосение на лобке. Преждевременное половое созревание связано с гормональной активностью клеток Лейдига, которые продуцируют большое количество андрогенных гормонов. Важно отметить, что отмечается гиперплазия клеток Лейдига, которую трудно дифференцировать лейдигомой (опухоль из клеток Лейдина), для которой характерны подобные клинические проявления [13]. У 30-80 % лиц мужского пола присутствуют признаки микролитиаза [13].

**Синдром МЭН-4** относится к крайне редким МЭН-подобным синдромам, для которого характерна так называемая нонсенс-мутация в гене CDKN1B и отсутствие мутаций в гене MEN-1. Ген CDKN1B локализован на хромосоме 12p13 и является геном-супрессором опухолевой прогрессии. Основными клиническими симптомами этого синдрома являются первичный гиперпаратиреоз, аденомы гипофиза и опухоли поджелудочной железы, однако могут развиваться и другие опухоли (щитовидной железы, надпочечников, бронхов, легких). В Соединенных Штатах Аме-

рики лишь у 3 (1,5 %) из 192 пациентов с подозрением на синдром МЭН-1 и без мутации гена MEN-1 выявлена мутация гена CDKN1B, а в Италии – у 1 (3,7 %) из 27 пациентов [14]. По данным N. Pellegata и G. Kloppel у 12 (75 %) из 16 пациентов с синдромом МЭН-4 диагностирован первичный гиперпаратиреоз, у 6 (37,5 %) – аденомы гипофиза (у 4 из них соматотропинома с признаками акромегалии, у 1 – АКТГ-продуцирующая аденома с развитием болезни Иценко-Кушинга, у 1 – нефункционирующая аденома гипофиза). Отмечено, что проявления первичного гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-4 возникают значительно позднее (средний возраст составляет не менее 56 лет), чем при синдроме МЭН-1 (средний возраст варьирует от 20 до 25 лет). При синдроме МЭН-4 отсутствуют характерные клинические признаки. В связи с отсутствием специфического для синдрома МЭН-4 фенотипа, при наличии признаков синдрома МЭН-1 без мутации в гене MEN-1, пациента необходимо подвергать генетическому анализу на наличие мутации в гене CDKN1B [14; 15].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Далантаева Н. С., Дедов И. И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013;(2):3-10. doi:10.14341/2071-8713-4817
2. Elston M. S., McDonald K. L., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G. Familial pituitary tumor syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(8):453-461. doi:10.1038/nrendo.2009.126
3. Vasilev V., Daly A. F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocrine Practice*. 2011;17 Suppl 3:41-46. doi:10.4158/EP11064.RA
4. Albani N., Korbonits M. Familial pituitary tumors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;124:339-360. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00023-X
5. Vandev S., Vasile V., Vroonen L., Naves L., Jaffrain-Rea M. L., Daly A. F., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2010;71(6):479-485. doi:10.1016/j.ando.2010.08.005
6. Beckers A., Betea D., Valdes Socin H., Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(6):599-605. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01164.
7. Georgitsi M., Raitila A., Karhu A., van der Luijt R. B., Aalfs C. M., Sane T., Vierimaa O., Mäkinen M. J., Tuppurainen K., Paschke R., Gimm O., Koch C. A., Gundogdu S., Lucassen A., Tischkowitz M., Izatt L., Aylwin S., Bano G., Hodgson S., De Menis E., Aaltonen L. A. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3321-3325. doi:10.1210/jc.2006-2843
8. Benito M., Asa S. L., Livolsi V. A., West V. A., Snyder P. J. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):570-574. doi:10.1210/jc.2004-1373
9. Molitch M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
10. Honegger J., Nasi-Kordhishti I., Giese S. Hypophysenadenome [Pituitary adenomas]. *Nervenarzt*. 2019;90(6):568-577. doi:10.1007/s00115-019-0708-4
11. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-243. doi:10.1007/s12022-017-9498-z
12. Nishioka H., Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology*. 2018;35(2):57-61. doi:10.1007/s10014-017-0307-7
13. Mercado M., Melgar V., Salame L., Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinology, Diabetes and Nutrition*. 2017;64(7):384-395. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.009
14. Amlashi F. G., Tritos N. A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi:10.1007/s12020-016-0863-3
15. Chahal H. S., Chapple J. P., Frohman L. A., Grossman A. B., Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(7):419-427. doi:10.1016/j.tem.2010.02.007

#### REFERENCES

1. Dalantaeva N. S., Dedov I. I. Genetic and metabolic characteristics of family isolated pituitary adenomas. *Obesity and Metabolism*. 2013;(2):3-10. (In Russ.) doi:10.14341/2071-8713-4817
2. Elston M. S., McDonald K. L., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G. Familial pituitary tumor syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(8):453-461. doi:10.1038/nrendo.2009.126

3. Vasilev V., Daly A. F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocrine Practice*. 2011;17 Suppl 3:41-46. doi:10.4158/EP11064.RA
4. Albani N., Korbonits M. Familial pituitary tumors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;124:339-360. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00023-X
5. Vandev S., Vasile V., Vroonen L., Naves L., Jaffrain-Rea M. L., Daly A. F., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2010;71(6):479-485. doi:10.1016/j.ando.2010.08.005
6. Beckers A., Betea D., Valdes Socin H., Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(6):599-605. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01164.
7. Georgitsi M., Raitila A., Karhu A., van der Luijt R. B., Aalfs C. M., Sane T., Vierimaa O., Mäkinen M. J., Tuppurainen K., Paschke R., Gimm O., Koch C. A., Gündogdu S., Lucassen A., Tischkowitz M., Izatt L., Aylwin S., Bano G., Hodgson S., De Menis E., Aaltonen L. A. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3321-3325. doi:10.1210/jc.2006-2843
8. Benito M., Asa S. L., Livolsi V. A., West V. A., Snyder P. J. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):570-574. doi:10.1210/jc.2004-1373
9. Molitch M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
10. Honegger J., Nasi-Kordhishti I., Giese S. Hypophysenadenome [Pituitary adenomas]. *Nervenarzt*. 2019;90(6):568-577. doi:10.1007/s00115-019-0708-4
11. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-243. doi:10.1007/s12022-017-9498-z
12. Nishioka H., Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology*. 2018;35(2):57-61. doi:10.1007/s10014-017-0307-7
13. Mercado M., Melgar V., Salame L., Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinology, Diabetes and Nutrition*. 2017;64(7):384-395. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.009
14. Amlashi F. G., Tritos N. A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi:10.1007/s12020-016-0863-3
15. Chahal H. S., Chapple J. P., Frohman L. A., Grossman A. B., Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(7):419-427. doi:10.1016/j.tem.2010.02.007

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

**Белобородов В. А.**

*Кафедра общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия*

**Для корреспонденции:** Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, оф. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

**For correspondence:** Vladimir A. Beloborodov, M.D., Ph.D., Professor, Head, Department of General Surgery and Anesthesiology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk Region, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Str., 1, of. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

**Information about author:**

**Beloborodov V. A.,** <http://orcid.org/0000-0002-3299-1924>.

### РЕЗЮМЕ

Целью настоящего литературного обзора явился анализ современных литературных данных, посвященных изучению наследственных синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом. Поиск литературных источников выполнен в базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary. Анализировались исследования, изучающие этиологию, патогенез, классификацию, клинические проявления и методы лечения наследственных синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом. Поиск литературных источников продемонстрировал наличие нескольких исследований, посвященных изучению обозначенных наследственных синдромов. Авторами представлены определения понятий наследственных синдромов, представлены основные диагностические критерии и методы лечения. Своевременная доклиническая диагностика обозначенных наследственных заболеваний является трудной задачей. Важное значение в современной диагностике синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом, является строгое междисциплинарное сотрудничество.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, множественные нейроэндокринные опухоли, диагностика, лечение.

### HEREDITARY SYNDROMES ASSOCIATED WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

**Beloborodov V. A.**

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia*

### SUMMARY

The purpose of this literature review was to analyze modern literature data on the study of hereditary syndromes associated with primary hyperparathyroidism. Literature searches were performed in Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases. We analyzed studies of the etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations and methods of treatment of hereditary syndromes associated with primary hyperparathyroidism. The search for literary sources has demonstrated the presence of several studies devoted to the study of the designated hereditary syndrome. The authors present the definitions of the concepts of hereditary syndromes, present the main diagnostic criteria and methods of treatment. Timely preclinical diagnosis of the indicated hereditary diseases is a difficult task. Strict interdisciplinary collaboration is essential in the modern diagnosis of syndromes associated with primary hyperparathyroidism.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, multiple endocrine neoplasia, diagnosis, treatment.

### ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой эндокринное заболевание, обусловленное повышенным синтезом паратгормона вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ может вызываться гиперплазией или опухолями ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ считается спорадическим, значительно реже имеет наследственную природу в сочетании с другими симптомокомплексами, связанными с патологией эндокринных и неэндокринных органов.

К обозначенным нозологическим формам принято относить синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) и так называемый

синдром «гиперпаратиреоз в сочетании с опухолью нижней челюсти» (hyperparathyroidism-jaw tumour, НРТ-ЖТ) [1]. Семейный изолированный гиперпаратиреоз, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, семейная гиперкальциемия с гиперкальциурией и тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных также сопряжены с развитием ПГПТ.

Под синдромом МЭН принято понимать группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и вариабельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах внутренней секреции доброкачественных или злокачественных опухолей,

а также прочих гиперпластических процессов с резким повышением уровня продукции соответствующих гормонов [1; 2].

Как известно, развитие синдрома МЭН-1 связано с мутациями гена-супрессора опухолевого роста MEN-1, который располагается в 13 локусе длинного плеча 11 хромосомы (11q13). В 10-30 % наследственных форм МЭН-1 (составляют до 85 %) и у 60-80 % пациентов со спорадическими типами МЭН (составляют не менее 15%), мутации в гене MEN-1, как правило, не верифицируются. Отсутствие мутаций в гене MEN-1 у пациентов с клиническими проявлениями МЭН-1 может быть обусловлено мутациями в прочих генах, которые на сегодняшний день не выявлены [3].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями и протоколами выделяют следующие формы МЭН-1: клинические (наличие как минимум двух из трех опухолей основных органов-мишеней), семейные (наличие родственника первой линии родства с клинической картиной МЭН-1) и генетические (при верификации мутации в гене MEN-1), важно отметить, что последнее уточнение считается более надежным в постановке окончательного диагноза [4; 5].

Частота встречаемости ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома, по данным иностранной специализированной литературы, составляет 1–5 % от всех случаев ПГПТ [6]. Отечественные исследователи считают, что данный статистический показатель значительно выше и варьирует от 10 % до 15 % [7].

ПГПТ в подавляющем большинстве случаев считается дебютом синдрома МЭН-1. Так, первые клинические признаки заболевания появляются преимущественно в возрасте до 30 лет (в случае спорадического ПГПТ – в возрасте старше 50 лет). Частота встречаемости ПГПТ с синдромом МЭН-1 к 50 годам достигает практически 100%. Распространенность ПГПТ с синдромом МЭН-1 между лицами женского и мужского полов практически не отличается [6; 7].

Клиническая картина ПГПТ, ассоциированного с синдромом МЭН-1 (как и при спорадическом), характеризуется длительным латентным периодом, развивается достаточно медленно, у некоторых пациентов неоплазии или гиперплазии ОЩЖ протекают практически бессимптомно или со слабо выраженной гиперкальциемией. В 32 % случаев гиперпаратиреоз при МЭН-1 протекает в легкой форме, а отсутствие каких-либо клинических данных отмечается в два раза чаще, чем при спорадическом виде ПГПТ. В подавляющем большинстве наблюдений имеет место лишь стертая клиническая картина, нередко ПГПТ маскируется под вид симптомов других составляющих указанного синдрома. Ранние симптомы могут имитировать гастроэнтерологические,

кардиоваскулярные, психоневрологические, урологические заболевания. Пациенты могут предъявлять жалобы на отсутствие аппетита, общую и мышечную слабость, вялость, быструю утомляемость, быстрое похудание, повышенную нервозность, снижение памяти, неприятные ощущения в эпигастральной области, полиурию, полидипсию, возможны слабовыраженные почечные колики в результате отхождения мелких конкрементов и солей, реже – слабость в мышцах проксимальных отделов конечностей, оссалгии и артралгии [8].

При ПГПТ, связанном с синдромом МЭН-1, чаще выявляется синхронное или асинхронное развитие диффузной гиперплазии нескольких или всех ОЩЖ (при спорадическом – солитарная аденома в 90-95 % случаев). Возможность формирования множественных аденом при ПГПТ, в том числе в рамках синдрома МЭН, остается весьма спорной и неоднозначной. Однако возможны и редкие варианты. Ряд авторов-исследователей указывают на возможность не одновременного, а последовательного аденоматозного поражения ОЩЖ, что может быть напрямую связано с генетическими причинами – наследственными или приобретенными мутациями нескольких генов [9].

Почечная паренхима нередко вовлекается в патологический процесс, но в отличие от спорадического ПГПТ, крайне редко наблюдаются ее тяжелые формы поражений с нарушением экскреторной функции (нефрокальциноз, кораллоподобные камни). Гиперпаратиреоз при синдроме МЭН-1, в отличие от спорадического, редко характеризуется предельно грубыми изменениями со стороны костной системы и гиперкальциемическими кризовыми состояниями. Стоит подчеркнуть, что диффузный остеопороз наблюдается у таких пациентов часто. Возможно развитие компрессионных переломов тел позвонков в результате их выраженной деминерализации. В рамках синдрома МЭН-1 отмечено менее выраженное повышение уровня паратгормона: в среднем в 2 раза (при спорадическом – практически в 4 раза) и преобладание преимущественно эукальциемии в 77 % случаев [9].

Клинико-инструментальная и лабораторная диагностика ПГПТ при МЭН-1, как и спорадической формы, основывается на определении уровня общего и ионизированного Ca<sup>2+</sup>, фосфора, паратгормона в сывороточной крови, активности фермента щелочной фосфатазы. С целью топической диагностики используют ультразвуковое сканирование, γ-сцинтиграфию, мультисрезовое компьютерное томографическое исследование, магнитно-резонансную, позитронно-эмиссионную и однофотонную эмиссионную томографии. По-прежнему остаются трудности в диагностике рака ОЩЖ, чаще верный клинический диагноз

устанавливается только на основании достоверных признаков инвазивного роста, появления рецидива опухоли или метастатических очагов.

Методом выбора в лечении ПГПТ при синдроме МЭН-1 с явными клиническими проявлениями является плановое оперативное вмешательство. Противоречивой остается проблема тактики ведения пациентов с МЭН-1 при бессимптомной форме заболевания и эукальциемии. Вопрос об объеме оперативного вмешательства остается сложным и неоднозначным. Чаще предусматривается субтотальная паратиреоидэктомия с удалением пары гиперплазированных ОЩЖ или тотальная паратиреоидэктомия. Предельно важное значение придается тщательной интраоперационной ревизии и выявлению всех ОЩЖ в местах типичной и нетипичной локализации последних. Если подвергаются удалению все ОЩЖ, производится одномоментная аутотрансплантация фрагмента ОЩЖ в прочие анатомические области, криоконсервация ткани ОЩЖ для последующей аутотрансплантации в случае развития выраженного послеоперационного гипопаратиреоза. При одиночной аденоме ОЩЖ операция заключается в ее удалении и биопсии с целью дополнительной ее морфологической верификации.

При синдроме МЭН-1 отмечается большой процент рецидивов (или персистенции) ПГПТ после хирургического вмешательства. Под персистирующим ПГПТ принято понимать продолжающуюся гиперкальциемию в течение не менее шести месяцев после первого оперативного вмешательства, под рецидивом заболевания – появление гиперкальциемии после шести месяцев эукальциемии. Персистирующий ПГПТ встречается гораздо чаще, чем истинный рецидив: 80-90 % против 10-20 %. Причиной высокой частоты встречаемости рецидивов (до 50 %) чаще всего выступает неадекватный объем выполненной операции. Бесспорно, среди причин рецидива или персистенции ПГПТ особое место занимает рак ОЩЖ. Также причиной рецидива может быть гиперплазия ткани ОЩЖ, трансплантированной в иные анатомические области после тотальной паратиреоидэктомии, которая отмечается в 7-17 % случаев [10].

**Синдром МЭН-2А (синдром Сиппла)** — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное наследуемыми мутациями протоонкогена RET, расположенного в центромерном участке 10-й хромосомы. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность фермента тирозинкиназы, вызывая развитие С-клеточной гиперплазии, которая немедленно прогрессирует в медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому) и гиперплазию или аденомы ОЩЖ.

Остается дискуссионной первичность или вторичность патологических изменений в ОЩЖ. Одни исследователи считают, что гиперплазия ОЩЖ возникает в результате их хронической стимуляции гипокальциемическим эффектом кальцитонина, который продуцируется медуллярным раком щитовидной железы. Другие считают, что гиперпаратиреоз у больных с синдромом МЭН-2А возникает не только при гиперкальциемии, но и при нормокальциемии (при спорадическом медуллярном раке ЩЖ гиперпаратиреоз, как правило, не встречается). Необходимо подчеркнуть, что гиперпаратиреоз почти никогда не наблюдается у пациентов с удаленной щитовидной железой по поводу медуллярного рака [9; 10].

ПГПТ при синдроме МЭН-2А, одинаково часто встречается у лиц мужского и женского полов, средний возраст манифестации составляет не менее 38 лет, в основном преобладает гиперплазия ОЩЖ. В подавляющем большинстве случаев характеризуется слабопрогрессирующим течением заболевания. В 70 % протекает асимптомно (так называемая асимптоматическая гиперкальциемия), отличается доброкачественным течением (рак ОЩЖ верифицируется в единичных случаях) [11]. ПГПТ очень редко является первым проявлением синдрома МЭН-2А и нет ни единого упоминания, в котором бы ПГПТ был диагностирован ранее феохромоцитомы. Степень тяжести гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-2А значительно уступает проявлениям последнего при спорадических формах и даже при синдроме МЭН-1. При ПГПТ в рамках синдрома МЭН-2А чаще встречаются бессимптомные камни мочевых путей, реже они сопровождаются проявлениями мочекаменной болезни. Клиническими признаками могут явиться снижение аппетита, боли в эпигастральной области, тошнота, почечные колики. Отмечается нормальное или слабо выраженное повышение концентрации  $Ca^{2+}$  сыворотки и значительное повышение уровня паратиреоидного гормона.

Хирургическое лечение синдрома Сиппла рекомендуется начинать с удаления феохромоцитомы во избежание нежелательных клинических явлений, связанных с нестабильной гемодинамикой во время операции на щитовидной железе. По поводу ПГПТ выполняют плановые хирургические вмешательства различного объема: удаление только визуально увеличенных ОЩЖ, субтотальную паратиреоидэктомию или тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ткани одной из ОЩЖ. Оперативное вмешательство по поводу ПГПТ нередко выполняется одновременно с вмешательством по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Большинство эндокринных хирургов отрицательно относятся к превентивной

паратиреоидэктомии при выполнении тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Неблагоприятный клинический прогноз во многом определяется степенью операбельности и наличием метастатических очагов медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы [10; 11].

**Синдром МЭН-4** — это аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в гене CDKN1B, что приводит к фенотипу сходному с синдромом МЭН-1. Синдром МЭН-4 характеризуется образованием нейроэндокринных опухолей особенно ОЩЖ, гипофиза и поджелудочной железы, значительно реже — бронхов, желудка, надпочечников, щитовидной железы. Встречается крайне редко. По данным эндокринологического центра Соединенных Штатов Америки среди 192 пациентов с подозрением на синдром МЭН-1, но без мутации в гене MEN 1, мутация в гене CDKN1B выявлена у 3 (1,5 %) из них [11].

ПГПТ при данном синдроме развивается в 75 % случаев. Клинические проявления ПГПТ при синдроме МЭН-4 выявляются значительно позже, чем при синдроме МЭН-1, средний возраст составляет не менее 56 лет, не имеет характерных, отличных от МЭН-1 синдрома, признаков заболевания. ПГПТ чаще обусловлен наличием единичной аденомы ОЩЖ. Специальных клинических рекомендаций по диагностике синдрома МЭН-4 не разработано. Пациенты, у которых возникают признаки синдрома МЭН-1, но без наличия мутации в гене MEN-1, должны быть проверены на возможность мутации в гене CDKN1B. При наличии показаний к хирургическому лечению выполняется удаление аденомы ОЩЖ или субтотальная паратиреоидэктомия [11].

**Синдром «гиперпаратиреоз в сочетании с опухолью нижней челюсти» (hyperparathyroidism-jaw tumour, НРТ-ЖТ)** — обусловлен мутациями гена CDC73 (другое название HRPT2), локализованного на хромосоме 1q24-q32 и кодирующего белок парафибромин, который в норме функционирует как онкосупрессор [12]. Эта аутосомно-доминантная нозологическая форма проявляется первичным гиперпаратиреозом (90 %), опухолями нижней челюсти (30 %) и почек (20 %).

У 80% пациентов с ПГПТ заболевание развивается к концу подросткового возраста, что сходно с синдромом МЭН-1. В отличие от синдрома МЭН-1 ПГПТ отличается более агрессивным течением. У пациентов, как правило, отмечается более тяжелая гиперкальциемия и в ряде случаев развитие гиперкальциемического криза. Выявляются одна или две аденомы ОЩЖ, которые могут возникать синхронно или метакронно. Одной из особенностей паратиреоидной неоплазии

являются часто встречающиеся кисты. При этом отмечается высокий риск развития паратиреоидной карциномы (до 15 %), несомненным доказательством которой являются локальная инвазия и/или наличие метастатических очагов. Выявление ПГПТ предусматривает определение уровня  $Ca^{2+}$  в крови и паратгормона, которые следует проводить с возраста 15 лет. Диагностический поиск показан при наличии одного или нескольких признаков: рак ОЩЖ, наличие поликистозного поражения почечной паренхимы, опухолей почек, опухолей матки, оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти, родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЖТ [12].

**Семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism, FИНР)** — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Пациентов, страдающих данным заболеванием, часто относят к семейным ПГПТ в составе синдрома МЭН. Семейный изолированный ПГПТ без МЭН синдрома практически всегда проявляется до возраста 10 лет. FИНР является генетически однородным заболеванием. Доказана связь между наличием ПГПТ и локусом на 11q13 (сходный или идентичный гену MEN-1) у членов семей с FИНР без синдрома МЭН. Однако эта клинически выраженная ассоциация не имеет связи с показателем состояния генов на 11 хромосоме, что свойственно для синдрома МЭН-1 и на 10 хромосоме, что характерно для синдрома МЭН-2 [8]. И до настоящего времени в большинстве случаев причиной FИНР выступают мутации в еще не изученных генах. Считается, что в меньшей степени развитие синдрома может быть обусловлено мутациями в генах MEN1, CASR, CDC73 [13]. Заболевание характеризуется одиночным или множественным поражением ОЩЖ при отсутствии других гиперфункционирующих опухолей эндокринных и неэндокринных органов. FИНР объединяет различные наследственные формы ПГПТ и может быть одним из вариантов синдрома МЭН-1. ПГПТ в рамках FИНР может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и нефролитиазом или оставаться бессимптомным и выявляться только при случайном обследовании. Хирургическое лечение включает в себя паратиреоидэктомию при поражении одной ОЩЖ или в объеме субтотальной при множественном поражении ОЩЖ [13; 14].

**Домашняя гипокальциурическая гиперкальциемия** — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное инактивирующей мутацией гена кальций-чувствительного рецептора или «сенсора кальция» ( $Ca^{2+}$  sensitive receptor,  $Ca^{2+}$ -SR). Отличается доброкачественным бессимптомным течением. Имеет место хондрокальциноз, кальцификация сосудов, фор-

мирование конкрементов в желчном пузыре, развитие хронического панкреатита. Рекомендуется динамическое наблюдение. При развитии клинико-лабораторных признаков ПППТ вполне вероятно выполнение плановой субтотальной паратиреоидэктомии [15].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что своевременная доклиническая диагностика указанных выше наследственных заболеваний остается трудной задачей. Трудности, прежде всего, обусловлены ограниченными (а в большинстве регионов отсутствием) возможностями проведения генетических исследований маркеров, ответственных за поломки в соответствующих генах. В современных условиях для раннего распознавания ПППТ, ассоциированного с генетически детерминированными заболеваниями, важнейшим методом в комплексной диагностике является генетическое тестирование с целью распознавания мутации соответствующих генов у пациента и его ближайших родственников. Важное значение в современной диагностике синдромов, ассоциированных с ПППТ, является междисциплинарное сотрудничество не только врачей-онкологов, врачей-хирургов, врачей-эндокринологов и врачей-патологоанатомов, но и совместные усилия представителей других специальностей (врачей-урологов, врачей-окулистов, врачей-неврологов), которые должны быть хорошо информированы с клиническими проявлениями, диагностикой и лечением перечисленных выше наследственных заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thakker R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and cellular endocrinology* 014;386(1-2):2-15. doi:10.1016/j.mce.2013.08.002
2. Thakker R. V., Newey P. J., Walls G. V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P. R., Melmed S., Sakurai A., Tonelli F., Brandi M. L.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.
3. Anlauf M., Schlenger R., Perren A., Bauersfeld J., Koch C. A., Dralle H., Raffel A., Knoefel W. T., Weihe E., Ruzniewski P., Couvelard A., Komminoth P., Heitz P. U., Klöppel G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(5):560-74. doi:10.1097/01.pas.0000194044.01104.25
4. Keutgen X. M., Nilubol N., Agarwal S., Welch J., Cochran C., Marx S. J., Weinstein L. S., Simonds W. F., Kebebew E. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(Suppl 5):701-707. doi:10.1245/s10434-016-5467-x
5. Воронкова И. А., Лапшина А. М., Гуревич Л. Е., Рожинская Л. Я., Бритвин Т. А., Кривошеев А. В., Ким И. В., Кузнецов С. Н., Мокрышева Н. Г. Сочетание атипической аденомы околощитовидной железы с папиллярным раком щитовидной железы. 2 клинических наблюдения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;4:40-47. doi:10.14341/ket9497
6. Воронкова И. А., Еремкина А. К., Крупникова Ю. А., Гуревич Л. Е., Мокрышева Н. Г. Нейроэндокринные маркеры в опухолях околощитовидных желез. *Архив патологии*. 2020;82(6):70-78. doi:10.17116/patol20208206170
7. Friedman E., Sakaguchi K., Bale A. E., Falchetti A., Streeten E., Zimering M. B., Weinstein L. S., McBride W. O., Nakamura Y., Brandi M. L. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *The New England journal of medicine*. 1989;321(4):213-8. doi:10.1056/NEJM198907273210402
8. Dwight T., Nelson A. E., Theodosopoulos G., Richardson A. L., Learoyd D. L., Philips J., Delbridge L., Zedenius J., Teh B. T., Larsson C., Marsh D. J., Robinson B. G. Independent genetic events associated with the development of multiple parathyroid tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *The American journal of pathology*. 2002 Oct;161(4):1299-306. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64406-9. PMID: 12368203; PMCID: PMC1867289.
9. Duan K., Gomez Hernandez K., Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(10):771-787. doi:10.1136/jclinpath-2015-203186
10. Pellegata N. S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Samson E., Bink K., Höfler H., Fend F., Graw J., Atkinson M. J. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(42):15558-63. doi:10.1073/pnas.0603877103.
11. Erickson L. A., Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocrine pathology*. 2018;29(2):113-129. doi:10.1007/s12022-018-9527-6

12. Kim T., Tao-Cheng J. H., Eiden L. E., Loh Y. P. Chromogranin A, an “on/off” switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*. 2001;106(4):499-509. doi:10.1016/s0092-8674(01)00459-7

13. Duan K., Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathology*. 2016;124(12):871-884. doi:10.1002/cncy.21765

14. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(2):23-29. doi:10.14341/osteo9877

15. 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

## REFERENCES

1. Thakker R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and cellular endocrinology* 014;386(1-2):2-15. doi:10.1016/j.mce.2013.08.002

2. Thakker R. V., Newey P. J., Walls G. V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P. R., Melmed S., Sakurai A., Tonelli F., Brandi M. L.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.

3. Anlauf M., Schlenger R., Perren A., Bauersfeld J., Koch C. A., Dralle H., Raffel A., Knoefel W. T., Weihe E., Ruzsniowski P., Couvelard A., Komminoth P., Heitz P. U., Klöppel G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(5):560-74. doi:10.1097/01.pas.0000194044.01104.25

4. Keutgen X. M., Nilubol N., Agarwal S., Welch J., Cochran C., Marx S. J., Weinstein L. S., Simonds W. F., Kebebew E. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(Suppl 5):701-707. doi:10.1245/s10434-016-5467-x

5. Voronkova I. A., Lapshina A. M., Gurevich L. E., Rozhinskaya L. Ya., Britvin T. A., Krivosheev A. V., Kim I. V., Kuznetsov S. N., Mokrysheva N. G. Combination of atypical parathyroid adenoma with papillary thyroid cancer. 2 clinical observations.

*Clinical and experimental thyroidology*. 2017;4:40-47. (In Russ.) doi:10.14341/ket9497

6. Voronkova I. A., Eremkina A. K., Krupinova Yu. A., Gurevich L. E., Mokrysheva N. G. Neuroendocrine markers in tumors of the parathyroid glands. *Archive of pathology*. 2020;82(6):70-78. (In Russ.) doi:10.17116/patol20208206170

7. Friedman E., Sakaguchi K., Bale A. E., Falchetti A., Streeten E., Zimering M. B., Weinstein L. S., McBride W. O., Nakamura Y., Brandi M. L. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *The New England journal of medicine*. 1989;321(4):213-8. doi:10.1056/NEJM198907273210402

8. Dwight T., Nelson A. E., Theodosopoulos G., Richardson A. L., Learoyd D. L., Philips J., Delbridge L., Zedenius J., Teh B. T., Larsson C., Marsh D. J., Robinson B. G. Independent genetic events associated with the development of multiple parathyroid tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *The American journal of pathology*. 2002 Oct;161(4):1299-306. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64406-9. PMID: 12368203; PMCID: PMC1867289.

9. Duan K., Gomez Hernandez K., Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(10):771-787. doi:10.1136/jclinpath-2015-203186

10. Pellegata N. S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Samson E., Bink K., Höfler H., Fend F., Graw J., Atkinson M. J. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(42):15558-63. doi:10.1073/pnas.0603877103.

11. Erickson L. A., Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocrine pathology*. 2018;29(2):113-129. doi:10.1007/s12022-018-9527-6

12. Kim T., Tao-Cheng J. H., Eiden L. E., Loh Y. P. Chromogranin A, an “on/off” switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*. 2001;106(4):499-509. doi:10.1016/s0092-8674(01)00459-7

13. Duan K., Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathology*. 2016;124(12):871-884. doi:10.1002/cncy.21765

14. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2018;21(2):23-29. (In Russ.) doi:10.14341/osteo9877

15. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kuznetsov N. S., Pigarova

---

2021, том 24, № 2

E. A., Eremkina A. K., Egshatyan L. V., Mamedova E. O., Krupinova Yu. A. Primary hyperparathyroidism: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Endocrinology problems.* 2016.62(6):40-77. (In Russ.) doi:10.14341/probl201662640-77