



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**5' 2022
ТОМ 39**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 39

5'2022

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).



Входит в базы данных

EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka

Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И. А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

Е.Г. ФУРМАН, профессор, член-корр. РАН

Заместитель главного редактора –

О.В. Хлынова, профессор, член-корр. РАН

Ответственный секретарь –

И. А. БУЛАТОВА, профессор

Г. П. Вдовина, профессор

Н. В. Исаева, профессор

М. М. Падруль, профессор

А. В. Туев, профессор

В. А. Черешнев, академик РАН и РАМН

В. А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Л.А. Балыкова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)

К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)

А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)

Т.В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)

А. Вайманн, приват-доцент (Эссен, Германия)

К. Вокль профессор (Бонн, Германия)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э. С. Горювиц, профессор (Пермь)

Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН

(Санкт-Петербург)

Ф. Д'Айелло, профессор (Неаполь, Италия)

С. А. Дворянский, профессор (Киров)

К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)

С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)

М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)

Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)

Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)

Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)

В. К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, республика Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)

В.Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)

А.А. Олина, доктор медицинских наук

(Санкт-Петербург)

Н. А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, член-корреспондент РАН (Москва)

Е.Н. Смирнов, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхудинова, профессор (Казань)

И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)

О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 39

5'2022

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
“Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical
University” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264,13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990

Executive secretary – I. A. Bulatova

Tel (342) 217-19-38

Fax (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief –

E. G. Furman, Professor,

Corresponding Member of RAS

Deputy Editor-in-Chief –

O. V. Khlynova, Professor,

Corresponding Member of RAS

Executive Secretary –

I.A. Bulatova, Professor

G.P. Vdovina, Professor

N.V. Isaeva, Professor

M.M. Padrul, Professor

A.V. Tuev, Professor

V.A. Chereshev, Academician of RAS and RAMS

V.A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.B. Astashina, Professor (Perm)

L.A. Balykova, Corresponding Member of RAS
(Republic of Mordovia)

K.A. Berdyugin, MD, PhD (Yekaterinburg)

I.V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)

A. Bianchi, Professor (Naples, Italy)

T.V. Vavilova, Professor (Saint-Petersburg)

A. Weymann, Associate Professor (Essen, Germany)

C. Vokuhl, Professor (Bonn, Germany)

O.S. Gileva, Professor (Perm)

A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)

E.S. Gorovits, Professor (Perm)

D.A. Granov, Corresponding Member of RAS
(Saint-Petersburg)

F.D' Ajello, Professor (Naples, Italy)

S.A. Dvoryansky, Professor (Kirov)

K. Zhigalov, MD, PhD (Essen, Germany)

S.E. Zholudev, Professor (Yekaterinburg)

N.V. Zaitseva, Academician of RAMS (Perm)

M.F. Zarivchatsky, Professor (Perm)

F. Ionna, Professor (Naples, Italy)

Yu. Karakulova, Professor (Perm)

S.M. Karpov, Professor (Stavropol)

Zh.D. Kobalava, Professor (Moscow)

N.A. Koziolova, Professor (Perm)

V.K. Leontiev, Academician of RAMS (Moscow)

S.A. Likhachev, Professor, (Minsk, Republic of Belarus)

N.N. Malyutina, Professor (Perm)

Yu.L. Mizernitsky, Professor (Moscow)

V.Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)

A.A. Olina, MD, PhD (Saint-Petersburg)

N.A. Pulina, Professor (Perm)

V.E. Radzinsky, Corresponding Member of RAS (Moscow)

E.N. Smirnova, Professor (Perm)

D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)

L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)

I.V. Feldblyum, Professor (Perm)

E.G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)

O.V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)

T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)

D. Schneider, Professor (Dortmund, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Букина, М.Н. Репецкая, Е.Г. Фурман, Е.А. Торопова
РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ
НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В ФОРМИРОВАНИИ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Ю.А. Хохлова, Л.Н. Маркелова, Н.Е. Титова
КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ
У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, УМЕРШИХ
В ИНФЕКЦИОННОМ ГОСПИТАЛЕ

*П.Н. Ромащенко, Ю.В. Малеев, Н.Ф. Фомин,
Д.О. Вишивцев, Д.С. Криволапов, А.В. Черных,
Д.Н. Голованов, Н.А. Малыков*
ОПОРНЫЙ КОНСПЕКТ ДЛЯ ОПЕРИРУЮЩИХ
ХИРУРГОВ С КЛАССИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ И МЕТОДИК
ИССЛЕДОВАНИЙ ШКОЛЫ АКАДЕМИКА
В.Н. ШЕВКУНЕНКО (1872–1952) НА ОСНОВАНИИ
НОВЫХ ДАННЫХ ПО ТИПОВОЙ АНАТОМИИ ШЕИ

Ю.К. Александров, А.Д. Дякив
ДИССЕКЦИЯ VI ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЛЕКТОРА
ШЕИ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

*И.В. Макаров, И.В. Письменный, В.И. Письменный,
Р.А. Галкин, А.А. Рузанова*
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Р. Чжен, Т.П. Киселева
ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ
НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КЛИНИЦИСТА

М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМНЫЕ
АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.П. Калашишникова, А.В. Поповская, А.В. Минасанова
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ МОЗГА
В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко, Т.Е. Ильина
ПОСТРАНСКРИПЦИОННЫЕ МИКРО-РНК
В ДИАГНОСТИКЕ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ORIGINAL STUDIES

5 *E.V. Bukina, M.N. Repetskaya, E.G. Furman, E.A. Toropova*
ROLE OF NEONATAL RESPIRATORY INFECTION
IN FORMATION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

12 *Yu.A. Khabkhalova, L.N. Markelova, N.E. Titova*
COMORBID DISEASES AND CONDITIONS OF PATIENTS
WITH A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19,
WHO DIED IN INFECTIOUS HOSPITAL

21 *P.N. Romashchenko, Yu.V. Maleev, N.F. Fomin,
D.O. Vshivtsev, D.S. Krivolapov, A.V. Chernykh,
D.N. Golovanov, N.A. Maluykov*
REFERENCE NOTES FOR OPERATING SURGEONS FROM
CLASSICAL POSITIONS AND RESEARCH METHODS
OF ACADEMICIAN V.N. SHEVKUNENKO (1872–1952)
SCHOOL BASED ON NEW DATA REGARDING TYPICAL
ANATOMY OF THE NECK

33 *Yu.K. Aleksandrov, A.D. Dyakiv*
DISSECTION OF THE VI CERVICAL LYMPH COLLECTOR
FOR PAPILLARY THYROID CANCER

41 *I.V. Makarov, I.V. Pismennyi, V. I. Pismennyi,
R.A. Galkin, A.A. Ruzanova*
FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF MALIGNANT THYROID NEOPLASMS

48 *T.R. Chzhen, T.P. Kiseleva*
HORMONE-INACTIVE ADRENAL TUMORS
IN CLINICIAN'S PRACTICE

58 *M.V. Lysanyuk, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko*
MODERN OPPORTUNITIES AND PROBLEMATICS ASPECTS
OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH
NEUROENDOCRINE TUMORS

LITERATURE REVIEW

69 *T.P. Kalashnikova, A.V. Popovskaya, A.V. Minasanova*
EFFECT OF VITAMIN D ON BRAIN DEVELOPMENT
DURING ONTOGENESIS: LITERATURE REVIEW

80 *S.A. Lukyanov, S.V. Sergiyko, T.E. Ilyina*
POST-TRANSCRIPTIONAL MICRO-RNAs
IN DIAGNOSTICS AND PERSONALIZATION
OF TREATMENT IN PATIENTS WITH THYROID TUMORS:
LITERARY REVIEW

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*В.Г. Петров, А.И. Созонов, Е.Г. Бакшеев, Е.Г. Ивашина,
А.А. Ермакова, П.А. Ермакова*
ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ УЗЛОВ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С АБЛЯЦИЕЙ СОСУДОВ,
ПИТАЮЩИХ УЗЕЛ

А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко
ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ШЕИ ПОСЛЕ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ

*П.Н. Ромащенко, Н.Ф. Фомин, Д.О. Вшивцев,
Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, Ю.В. Малеев,
А.С. Прядко, Д.А. Старчик*
MIVAP – ОПТИМАЛЬНАЯ МЕТОДИКА
ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

*С.Н. Стяжкина, Э.Д. Байрамкулов, Н.А. Кирьянов,
Э.Р. Шарифуллина, А.А. Жарова*
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

С.Н. Берсенева, Н.В.Исаева, М.М. Падруль, Е.В. Черкасова
НЕБЛАГОПОЛУЧНЫЕ МАТЕРИНСКИЕ ИСХОДЫ:
ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА И ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.П. Яшина, З.А. Афанасьева, Т.Л. Шаратов
ТРУДНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СОБСТВЕННОЕ
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.П. Котельникова, Н.А. Шатрова, Е.А. Трухачева
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ

*М.М. Иркабаева, А.С. Журавлева, И.А. Курникова,
Н.Н. Малютина, С.В. Авдошина, Т.С. Поликарпова,
Н.В. Кобелевская, Л.В. Бычкова*
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА
У ЖЕНЩИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

93 *V.G. Petrov, A.I. Sozonov, E.G. Baksbeev, E.G. Ivashina,
A.A. A.A. Ermakova, P.A. Ermakova*
LASER-INDUCED THERMOTHERAPY OF THYROID
NODULES WITH ABLATION OF VESSELS FEE-DING
THE NODULE

104 *A.S. Zbirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*
SURGICAL ASPECTS OF TOPOGRAPHIC
AND ANATOMICAL CHANGES IN THE NECK
AFTER HEMITHYROIDECTOMY

112 *P.N. Romasbchenko, N.F. Fomin, D.O. Vshivtsev,
N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, Yu.V. Maleev,
A.S. Pryadko, D.A. Starchik*
MIVAP IS THE OPTIMAL PARATHYROIDECTOMY
TECHNIQUE

125 *S.N. Styazbkina, E.D. Bairamkulov, N.A.Kiryarov,
E.R. Sharifullina, A.A. Zharov*
EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY OF DIABETIC
FOOT SYNDROME USING IMMUNOHISTOCHEMICAL
STUDIES

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

132 *S.N.Berseneva, N.V. Isaeva, M.M. Padrul, E.V. Chercasova*
UNFAVORABLE MATERNAL OUTCOMES: AGE STRUCTURE
AND TERRITORIAL DISTRIBUTION

CLINICAL CASE

139 *D.P. Yashina, Z.A.Afanasyeva, T.L. Sbarapov*
A DIFFICULT ENDOCRINOLOGICAL PATIENT IN
ONCOLOGICAL PRACTICE. OWN CLINICAL OBSERATION

144 *L.P. Kotelnikova, N.A. Shatrova, E.A.Trukhacheva*
DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF SMALL INTESTINAL
NEUROENDOCRINE TUMORS (CLINICAL CASE)

150 *M.M. Irkabaeva, A.S. Zburavleva, I.A. Kurnikova,
N.N. Malyutina, S.V. Avdosbina, T.S. Polikarpova,
N.V. Koblevsckaya, L.V. Bychkova*
STRESS-INDUCED MYOCARDIAL
INFARCTION IN YOUNG WOMEN:
CLINICAL OBSERVATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.5-002-056.3-053.2-02: 616.24-002-053.1

DOI: 10.17816/pmj3955-11

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В ФОРМИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Е.В. Букина, М.Н. Репецкая, Е.Г. Фурман, Е.А. Торопова*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

ROLE OF NEONATAL RESPIRATORY INFECTION IN FORMATION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

E. V. Bukina, M. N. Repetskaya, E. G. Furman, E. A. Toropova*

E. A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить роль респираторной инфекции неонатального периода в формировании атопического дерматита у детей. Атопический дерматит является одним из самых распространённых аллергических заболеваний детского возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ состояния здоровья детей, перенесших внутриутробную пневмонию ($n = 21$), в сравнении со здоровыми детьми ($n = 19$).

Результаты. Из обследования в анамнезе выявлено, что дети обеих групп имели отягощенную наследственность по аллергической патологии, находились на естественном вскармливании.

Выводы. Выявлено, что фетоплацентарная недостаточность как неблагоприятный фактор антенатального периода оказывает влияние на формирование атопического дерматита. Кроме этого, отмечался высокий риск формирования атопического дерматита у детей, перенесших внутриутробную пневмонию, в сравнении с детьми с благоприятным течением неонатального периода.

Ключевые слова. Внутриутробная пневмония, атопический дерматит, дети.

© Букина Е.В., Репецкая М.Н., Фурман Е.Г., Торопова Е.А., 2022

тел. +7 342 265 14 91

e-mail: bukek@mail.ru

[Букина Е.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета; Репецкая М.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии; Торопова Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета].

© Bukina E.V., Repetskaya M.N., Furman E.G., Toropova E.A., 2022

tel. +7 342 265 14 91

e-mail: bukek@mail.ru

[Bukina E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine; Repetskaya M.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine; Furman E.G. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics; Toropova E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine].

Objective. To determine the role of neonatal respiratory infection in the formation of atopic dermatitis in children.

Materials and methods. A retrospective analysis of the state of health of children who suffered from intrauterine pneumonia (21 persons) compared with healthy children (19 persons) was carried out.

Results. As a result of examination in the prospective follow-up, it was revealed that the children of both groups had a burdened heredity for allergic pathology, they were on natural feeding. It was detected that fetoplacental insufficiency, as an unfavorable factor of the antenatal period, effects the formation of atopic dermatitis.

Conclusions. There was noted a high risk of atopic dermatitis in children who suffered from intrauterine pneumonia compared to children with a favorable course of the neonatal period.

Keywords. Intrauterine pneumonia, atopic dermatitis, children.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий наблюдается рост аллергической патологии во всем мире. В настоящее время в странах Европы каждый третий ребенок страдает аллергией. Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных аллергических заболеваний. Манифестация атопического дерматита чаще приходится на грудной возраст и является при запоздалом лечении стартовой ступенью в развитии другой аллергической патологии. Он неблагоприятно влияет на развитие и рост детского организма, а также является фактором риска формирования аллергического ринита и бронхиальной астмы [1].

Принято считать, что атопический дерматит – генетически обусловленное заболевание. Выявлено, что риск формирования атопического дерматита у детей возрастает в два раза, если один из родителей страдает атопией, и в пять раз, если атопия наблюдается у обоих родителей [2]. В основе аллергического воспаления кожи лежит предрасположенность к повышенной выработке IgE [3]. Обсуждается роль белка филагрина – гидрофильного белка эпидермиса, нарушение структуры которого приводит к несостоятельности барьерной функции кожи, что патогенетически значимо в формировании атопического дерматита. В настоящее время существует мнение, что патология филагрина является одним из важных факто-

ров формирования «атопического марша». Выявлены несколько групп генов, которые имеют особое значение в развитии биохимических реакции с вовлечением большого количества специфических клеток и медиаторов, оказывающих влияние на формирование и течение атопического дерматита [4]. Важно отметить, что обсуждается роль неблагоприятных факторов окружающей среды, под воздействием которых возможны мутации генов, не наследующихся и появляющихся у одного члена семьи.

Однако для реализации АтД как наследственного заболевания необходимы определенные неблагоприятные внутренние и внешние факторы. Одним из основных факторов риска в реализации АтД является патология беременности. Антигенную нагрузку на плод во время беременности оказывают как аллергические заболевания матери, так и острые респираторные инфекции, прием антибактериальных препаратов, повторные аборт, профессиональные вредности, осложнённое течение родов [2].

Значительную роль в сенсibilизации организма детей раннего возраста играют искусственное вскармливание, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, наличие очагов хронической инфекции. Выявлено, что уровень общего IgE в три раза выше у детей с АтД, имеющих очаги хронической инфекции в носоглотке и полости рта, чем у детей с аллергодерматозами без очагов хронической инфекции [3].

До сих пор остается спорным вопрос о роли инфекции в формировании атопии у детей, не ясно, на каком этапе развития детского организма её роль наиболее велика. Известно, что такие микроорганизмы, как стафилококк, грибы рода *Candidae*, играют определенную роль в сенсibilизации организма и в развитии выраженного аллергического воспаления [5].

Цель исследования – определить возможную роль внутриутробной пневмонии (ВУП) в формировании атопического дерматита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе проведено ретроспективное когортное исследование группы доношенных детей ($n = 21$), перенесших в период новорожденности ВУП. Масса при рождении этих детей составляла 3484 ± 448 г, длина $51 \pm 1,6$ см. В группу сравнения вошли 19 доношенных детей с массой при рождении 3517 ± 512 г, длиной $52 \pm 2,7$ см, с группой здоровья I и IIa. Критерии не включения в исследование: недоношенность, наличие бронхолегочной дисплазии, пороков развития, генетических заболеваний.

Исследование проходило на базе ДГКБ № 13, ДГКБ № 15 г. Перми, являющимися клиническими базами кафедры детских болезней лечебного факультета. Изучался акушерский анамнез, истории родовой деятельности матерей, физические параметры новорожденных, анамнез и клиническая картина заболевания, лабораторные и инструментальные показатели, проводился анализ историй болезней детей, находившихся на лечении в отделении реанимации, патологии новорожденных ДГКБ № 13 по поводу ВУП. На втором этапе осуществлено катamnестическое наблюдение этих детей в 5–6-летнем возрасте. Использовались общеклинические методы: сбор анамнеза, объективное

обследование по системам и органам с оценкой физического развития, лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови, определение уровня общего IgE, скарификационные кожные пробы). Исследования проводили при информационном согласии родителей.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного пакета SPSS 17.0, Statistica 5.0 для Windows XP, с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Количественные показатели представлены в виде $M \pm 2m$, где M – среднее арифметическое, m – среднее квадратичное отклонение. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для оценки зависимости между двумя параметрами при нормальном распределении применялся парный коэффициент корреляции Пирсона r , при его отсутствии – коэффициент ранговой корреляции Спирмена p . Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска осуществлялся расчет относительного риска. Для оценки достоверности различий использовался критерий Манна – Уитни. Статистическими значимыми считались показатели при $p < 0,05$, корреляции: сильная или тесная $r > 0,70$, средняя $r = 0,50–0,69$, умеренная $r = 0,30–0,49$, слабая $r = 0,20–0,29$, очень слабая $r < 0,19$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении антенатального анамнеза выявлено, что в I группе детей рождённых от первой беременности было 28,5 %, от первых родов – 47,6 %, в группе сравнения – 36,8 и 52,6 % соответственно. Достоверных отличий по роду деятельности и семейному положению матерей в группах не отмечалось. При проведении сравнительного анализа данных, характеризующих состояние здоровья

матерей, наличия сопутствующих неблагоприятных факторов во время беременности и акушерского анамнеза, выявлено, что в обеих группах женщины имели ту или иную патологию. В группе детей, перенесших ВУП, у матерей достоверно чаще отмечалась фетоплацентарная недостаточность (ФПН), характеризующаяся изменениями в плаценте и появлением окраски околоплодных вод (таблица).

При изучении данных неонатального периода выявлено, что дети основной группы по клиническим показаниям из роддома были переведены в реанимационное отделение ДГКБ № 13 для дальнейшего наблюдения и лечения. Дети группы сравнения имели при рождении оценку по шкале Апгар 8–9 баллов, из роддома были выписаны на 4-е сут домой.

Клиническая картина ВУП у детей основной группы характеризовалась наличием повышенной температуры тела в 85,7 % случаев, из них у 33,3 % отмечался фебрилитет. Со стороны кожных покровов наблюдались: акроцианоз (38,1 %), нарушение микроциркуляции (28,6 %), мраморность (33,3 %). Выраженность интоксикации проявлялась изменениями со стороны нервной системы: мышечной гипотонией (100 %), снижением рефлексов (90,5 %), судорожным синдромом (4,8 %).

Респираторная симптоматика характеризовалась в большинстве случаев жестким

дыханием (66,6 %), в 33,3 % случаев отмечалось ослабленное дыхание. У 57,1 % детей выслушивались хрипы, из них крепитирующие в 23,8 % случаях, влажные – в 28,6 % и сухие – в 4,8 %. У половины детей наблюдалось отхождение мокроты: гнойной – у 28,6 % детей, серозной – 23,8 %. Одышка отмечалась у 33,3 %, эпизодов апноэ не наблюдалось.

При анализе данных лабораторного исследования выявлены изменения в общем анализе крови, взятом у детей на первые сутки жизни. Более чем у половины детей (76,2 %) наблюдалась гипохромная анемия, лейкоцитопения (14,3 %), лимфоцитопения (47,6 %).

В биохимическом анализе крови у детей с ВУП отмечалась гипопропротеинемия, что отражало тяжесть состояния этих новорожденных. Показатели общего билирубина, ферментов (АЛТ, АСТ) были повышены, что свидетельствовало о сниженной функциональной способности печени.

При исследовании крови на общие сывороточные иммуноглобулины выявлены более высокие показатели иммуноглобулинов класса G – в 57,1 % случаев, снижение количества иммуноглобулинов класса M – в 71,4 % (в сравнении с возрастной нормой).

По данным бактериологического исследования положительные результаты посевов на флору мазков со слизистых респираторных путей

Патология беременности у матерей детей основной и группы сравнения, %

Показатель	Дети, перенесшие пневмонию в период новорожденности, n = 21	Группа сравнения, n = 19	Точный метод Фишера
Аллергические заболевания	9,5	10,5	0,3929
Фетоплацентарная недостаточность	47,6	5,3	0,0029
Околоплодные воды (зеленые)	42,9	0	0,0011
Патология последа	28,6	0	0,01414

Примечание: * $p < 0,05$.

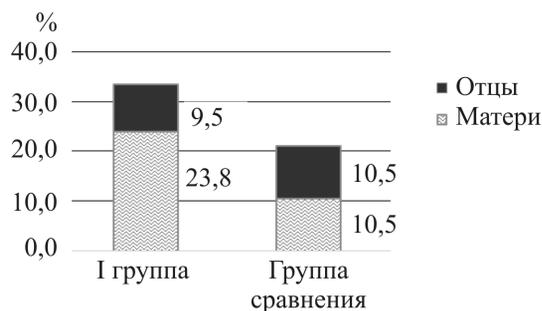


Рис. 1. Наследственность по аллергическим заболеваниям, %

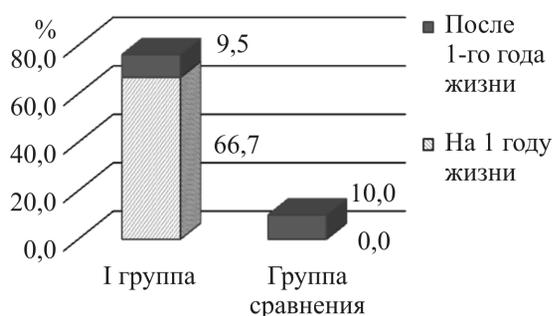


Рис. 2. Возраст детей при манифестации atopического дерматита

торного тракта и мокроты отмечались у 66,5 % детей. Среди микробной флоры преобладали стафилококки (42,8 %).

Скрининг на внутриутробные и хламидийную инфекции был отрицательным.

По данным рентгенологического исследования выявлено, что в большинстве случаев отмечались односторонние (71,4 %), очаговые (57,1 %) пневмонии. В 4,8 % случаев у детей с пневмонией определялись ателектазы. Наряду с изменениями в легких регистрировались увеличение размеров сердца в 14,3 % случаев и увеличение тени вилочковой железы (9,5 %).

Все дети осмотрены в катамнезе в возрасте 5–6 лет. Выявлено, что дети обеих групп имелиотягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям (рис. 1).

Дети обеих групп чаще находились на естественном вскармливании (до 6 месяцев).

Дети, перенесшие ВУП, получали естественное вскармливание в 47,6 % случаев, на смешанном находилось 28,6 % детей, на искусственном – 23,8 %. С группой сравнения достоверных отличий не выявлено – 68,4; 21,1 и 10,5 % соответственно.

В период грудного возраста у детей, перенесших ВУП, манифестация аллергической сыпи наблюдалась в большинстве случаев и достоверно чаще, чем у детей группы сравнения (рис. 2).

В течение пяти лет жизни дети, перенесшие пневмонию в периоде новорожденности, находились на диспансерном учёте у аллерголога (23,8 %), наблюдались дерматологом (23,8 %), часть (28,6 %) обращались за помощью и к аллергологу, и к дерматологу. В группе сравнения посещение аллерголога отмечено в 10,5 % случаев. Выраженность клинических проявлений по шкале Scora в I группе составила $18,77 \pm 15,99$ балла, в группе сравнения $1,48 \pm 4,53$ балла ($p = 0,01$). К пяти годам у детей, перенесших ВУП, в 76,2 % случаев был диагностирован atopический дерматит, у 19,0 % возникали эпизоды острой аллергической крапивницы; в группе сравнения АД диагностировали в 10,5 % случаев, острой крапивницы не отмечено.

При анализе амбулаторных карт выявлена относительная эозинофилия в общих анализах крови, чаще она встречалась у детей, перенесших ВУП (28,6 против 0,0 %) ($p < 0,05$). Таким образом, у детей, перенесших внутриутробную пневмонию, с раннего возраста определяется маркер эозинофильного воспаления (эозинофилия).

При объективном осмотре детей обеих групп не выявлено достоверных отличий физического развития. Гармоничное развитие детей в I группе отмечалось в 85,7 % случаев и в 100,0 % в группе сравнения. У 14,3 % детей, перенесших ВУП, наблюдалась дисгармоничность физического развития. При оценке состояния кожи выявлена сухость

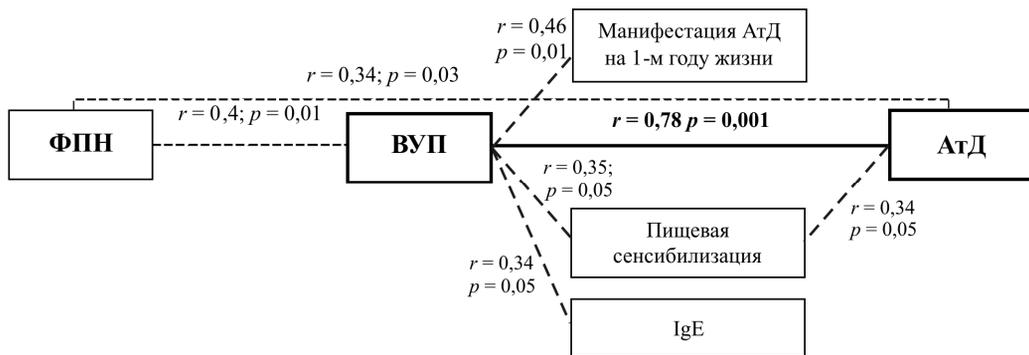


Рис. 3. Корреляция внутриутробной пневмонии и атопического дерматита

кожного покрова у детей I группы в 66,7 % случаев, в группе сравнения – в 10,5 %.

При осмотре со стороны органов опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной систем видимой патологии не наблюдалось.

При проведении кожных скарификационных проб положительный результат получен в 42,8 % случаев у детей I группы, в отличие от группы сравнения, в которой сенсibilизация наблюдалась у 15,8 %. В обеих группах выявлена пищевая сенсibilизация. Положительные результаты кожных проб отмечались на цельное молоко – у 23,8 % детей I группы и у 5,3 % группы сравнения, на цельное яйцо – 19,0 против 5,3 %.

При определении уровня общего иммуноглобулина E выявлено, что достоверно чаще у детей, перенесших ВУП, наблюдается повышенный его уровень ($p < 0,05$). Он составил 112,0 МЕ/мл [57,0; 284,0], в группе сравнения – 47,50 МЕ/мл [20,0; 115,0]. Частота повышенных показателей общего IgE от возрастной нормы в I группе отмечалась в 66,7 % случаев, в отличие от группы сравнения (36,8 %).

Выявлена корреляция средней силы: фетоплацентарная недостаточность (изменения плаценты, околоплодных вод, патология пуповины) и атопический дерматит $r = 0,343$ $p = 0,03$. Определена сильная связь между внутриутробной пневмонией и атопическим дерматитом $r = 0,778$ $p = 0,001$ (рис. 3).

Выводы

Таким образом, выявлена прямая причинно-следственная связь между инфекцией респираторного тракта неонатального периода и формированием в последующем атопического дерматита.

Определенное значение в развитии атопического дерматита имеет патология беременности, в частности фетоплацентарная недостаточность. Однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

Библиографический список

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология: руководство для врачей. М. 2006; 688.
2. Турти Т.В., Яцык Г.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль внутриутробных вирусных инфекций в формировании атопического статуса у новорожденных детей. Педиатрическая фармакология 2009; 6 (6): 52–55.
3. Смирнова Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей. Российский педиатрический журнал 2013; 6: 53–57.
4. Феденко Е.С. Факторы риска развития атопического дерматита. Лечащий врач 2002; 4.
5. Мачарадзе Д.Ш. Факторы риска развития атопического дерматита у детей с по-

зиции доказательной медицины. Вопросы современной педиатрии 2004; 3 (1): 53-60.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Balabolkin I.I. Children's allergology: guide for doctors. Moscow 2006; 688 (in Russian).

2. Turti T.V., Yatsyk G.V., Namazova-Baranova L.S. The role of intrauterine viral infections in the formation of atopic status in newborns. *Pediatric pharmacology* 2009; 6 (6): 52–55 (in Russian).

3. Smirnova G.I. New developments in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in children. *Russian Pediatric Journal* 2013; 6: 53–57 (in Russian).

4. Fedenko E.S. Risk factors for the development of atopic dermatitis. *The attending physician* 2002; 4 (in Russian).

5. Macharadze D.S. Faktory riska razvitiya atopicheskogo dermatita u detej s pozitsii dokazatel'noj meditsiny. *Questions of modern pediatrics* 2004; 3 (1): 53–60 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.07.2022

Одобрена: 18.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Роль респираторной инфекции неонатального периода в формировании atopического дерматита у детей / Е.В. Букина, М.Н. Репецкая, Е.Г. Фурман, Е.А. Торопова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 5–11. DOI: 10.17816/pmj3955-11

Please cite this article in English as: Bukina E.V., Repetskaya M.N., Furman E.G., Toropova E.A. Role of neonatal respiratory infection in formation of atopic dermatitis in children. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 5-11. DOI: 10.17816/pmj3955-11

Научная статья

УДК 616.98: 576.858

DOI: 10.17816/pmj39512-20

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, УМЕРШИХ В ИНФЕКЦИОННОМ ГОСПИТАЛЕ

Ю.А. Хохлова^{1*}, Л.Н. Маркелова², Н.Е. Титова¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет,

² Клиническая больница № 1, г. Смоленск, Россия

COMORBID DISEASES AND CONDITIONS OF PATIENTS WITH A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19, WHO DIED IN INFECTIOUS HOSPITAL

Yu.A. Khokhlova^{1*}, L.N. Markelova², N.E. Titova¹

¹ Smolensk State Medical University,

² Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russian Federation

Цель. Провести анализ коморбидных заболеваний и состояний у умерших больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в инфекционном госпитале.

Материалы и методы. Проведен анализ 1202 посмертных эпикризов и протоколов патолого-анатомического исследования пациентов, умерших в инфекционном госпитале г. Смоленска на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1».

Результаты. Преобладали пациенты пожилого и старческого возраста – 81,5 %. Большинство страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в первую очередь ишемической болезнью сердца – 92 % и артериальной гипертонией – 94,8 %. Наиболее частые факторы риска/коморбидный фон ССЗ – ожирение (53,7 %), сахарный диабет 2-го типа – 29,8 %. Практически все пациенты страдали хронической сердечной недостаточностью, каждый третий – стадии 2б–3, III–IV функционального класса (30,1 %). Основные коморбидные заболевания/состояния за пери-

© Хохлова Ю.А., Маркелова Л.Н., Титова Н.Е., 2022

тел. +7 920 663 06 74

e-mail: kho.julia@list.ru

[Хохлова Ю.А. (*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук; Маркелова Л.Н. – заместитель главного врача по лечебной работе; Титова Н.Е. – доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования, кандидат медицинских наук].

© Khokhlova Yu.A., Markelova L.N., Titova N.E., 2022

tel. +7 920 663 06 74

e-mail: kho.julia@list.ru

[Khokhlova Yu.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy; Markelova L.N. – Deputy Chief Physician for Medical Work; Titova N.E. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Medical Practice, Polyclinic Therapy with Course of Geriatrics, Faculty of Additional Professional Education].

од госпитализации – инфаркт миокарда (3,8 %), острый коронарный синдром (5,2 %), мозговой инсульт (6,1 %), тромбоэмболия легочной артерии (4,3 %), пароксизм фибрилляции предсердий (8,7 %), миокардит/перикардит (3,8 %). У 43,1 % пациентов коморбидная патология выступала на передний план как конкурирующее/сочетанное/основное заболевание (как основное заболевание – у 12,9 % пациентов).

Выводы. Среди умерших больных COVID-19 преобладают лица пожилого и старческого возраста, отягощенные по коморбидности. В первую очередь на исход заболевания оказывает влияние сердечно-сосудистая патология, осложненная сердечной недостаточностью и ассоциированная с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации, как правило, обусловлены сосудистыми тромбозами различных локализаций. У каждого десятого пациента коморбидная патология непосредственно привела к смерти.

Ключевые слова. COVID-19, коморбидные заболевания, смерть.

Objective. To analyze the comorbid diseases and conditions in patients with a novel coronavirus infection COVID-19, who died in the infectious hospital.

Materials and methods. Analysis of 1202 postmortem epicrises and protocols of pathologicoanatomic study of patients, who died in the infectious hospital of Smolensk on the basis of Clinical Hospital № 1 was carried out.

Results. There prevailed elderly and old patients – 81.5 %, most of them suffered from cardiovascular diseases (CVD), first of all ischemic heart disease – 92 % and arterial hypertension – 94.8 %. The most frequent risk factors/comorbid background of CVD were obesity (53.7 %), type 2 diabetes mellitus – 29.8 %. Practically all patients suffered from chronic heart failure, each third – 2b–3 stage, III–IV functional class (30.1 %). The basic comorbid diseases/conditions during hospitalization period were myocardial infarction (3.8 %), acute coronary syndrome (5.2 %), cerebral stroke (6.1 %), pulmonary embolism (4.3 %), atrial fibrillation paroxysm (8.7 %), myocarditis/pericarditis (3.8 %). In 43.1 % of patients, the comorbid pathology was on the foreground as a concurrent/concomitant/basic disease (as a basic diseases – in 12.9 % of patients).

Conclusions. Among the dead patients with COVID-19 there prevail elderly and old patients, burdened for comorbidity. Most of all, cardiovascular pathology, complicated by heart failure and associated with obesity and type 2 diabetes mellitus has an impact of the outcome of disease.

The comorbid diseases/conditions during hospitalization are determined, as a rule, by vascular thromboses of various localizations. In every tenth patient, the comorbid pathology was the direct cause of death.

Keywords. COVID-19, comorbid diseases, death.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из факторов, влияющих на летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, является коморбидность [1, 2].

К заболеваниям, оказывающим негативное влияние на прогноз, относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких, хронические воспалитель-

ные заболевания кишечника, заболевания печени [3].

Не менее двух коморбидных заболеваний выявляется у 50–72 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [4], не менее четырех – среди умерших [2]. У пациентов в возрасте 60 лет и старше наличие двух коморбидных заболеваний и более увеличивает летальность более чем в 4,5 раза [2].

Цель исследования – провести анализ коморбидных заболеваний и состояний у умерших больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в инфекционном госпитале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ 1202 посмертных эпикризов и протоколов патолого-анатомического исследования пациентов, умерших в инфекционном госпитале г. Смоленска на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1». Пациенты находились на стационарном лечении с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в период с 01.09.2020 по 01.07.2021, у всех пациентов была диагностирована коронавирусная пневмония.

Оценивались демографические показатели, наличие факторов риска ССЗ, сердечно-сосудистых и других заболеваний в анамнезе; коморбидные состояния и заболевания за период госпитализации; структура клинического и патолого-анатомического диагноза; непосредственные причины, приведшие к летальному исходу.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – *Me*, 25-й и 75-й процентиля, доли (%) в выборочной совокупности и абсолютных значений. Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна – Уитни, для сравнения качественных признаков – критерий χ^2 и точный тест Фишера (для малых величин). Статистическая обработка данных проводилась при помощи программных пакетов Statistica 7.0 и Statgraphics 7.0. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст умерших пациентов составил 70,0 [62,0; 79,0] г., то есть от 17 до 97 лет. Преобладали пациенты пожилого и старческого возраста – 81,5 % (980; $p < 0,0001$), молодых пациентов только 4,1 %. Данный факт согласуется с опубликованными исследованиями, в которых было установлено,

что у пациентов старших возрастных групп повышается риск летального исхода [3, 5, 6]. Возраст мужчин и женщин был сопоставим ($p > 0,05$): медиана возраста женщин составила 72 [64,0; 81,0] г., мужчин – 68 [60,0; 75,0] лет. При этом доля женщин старше 60 лет в своей группе была больше по сравнению с аналогичным показателем в группе мужчин: 83,9 % (556 из 663) и 74,4 % (401 из 539) соответственно, $p < 0,0001$.

Умирили чаще женщины, чем мужчины, – 663 и 539 (55,2 и 44,8 % соответственно, $p < 0,001$). Вероятно, это является следствием преобладания женщин в старших возрастных группах, что подразумевает более отягощенный коморбидный фон. Вместе с тем в ряде публикаций как летальный фактор риска указан мужской пол [3, 7].

Подавляющее большинство пациентов с неблагоприятным исходом страдали ССЗ, в первую очередь ИБС и АГ (табл. 1). Встречаемость ИБС была значимо больше, чем в регистре «АКТИВ» [3]. Очевидно, это связано с включением пациентов с атеросклеротической болезнью сердца. Обращает на себя внимание, что по данным патолого-анатомического вскрытия у подавляющего большинства пациентов с ИБС был выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (89,2 %, 986 пациентов из 1106, $p < 0,001$). Указание на АГ в анамнезе наблюдалось несколько чаще, чем в других исследованиях [3, 8].

Наиболее частым фактором риска/коморбидным фоном ССЗ можно назвать у половины пациентов ожирение (как правило, 2–3-й степени), у трети – нарушение углеводного обмена (преимущественно – СД 2-го типа). О неблагоприятном влиянии ожирения и сахарного диабета на течение заболевания сообщалось и в других исследованиях [3, 10, 11].

Практически все пациенты страдали ХСН, каждый третий – ХСН стадии 2б–3, III–IV функционального класса, что существен-

Таблица 1

Основные коморбидные заболевания/ состояния в анамнезе у умерших больных COVID-19

Показатель	Значение, % (абс.)	Показатель	Значение, % (абс.)
ИБС, в том числе постинфарктный кардиосклероз	92 (1106) 19,4 (233)	Хроническая сердечная недостаточность, в том числе бивентрикулярная (IIБ–III стадия)	96 (1154) 30,1 (362)
ЧКВ/АКШ	1,8 (22)	Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	8,7 (104)
Артериальная гипертензия	94,8 (1140)	Мозговой инсульт/ТИА	8,6 (103)
Ожирение, в том числе 2–3-й степени	53,7 (646) 39,6 (476)	Анемия	11,3 (136)
Сахарный диабет 2-го типа	29,8 (358)	ХОБЛ/бронхиальная астма	19 (228)
Нарушение толерантности к углеводам	6,2 (74)	Онкологические заболевания, в том числе болезни крови	9,6 (115) 1,6 (19)
Фибрилляция предсердий	27,9 (335)	Хроническая болезнь почек, в том числе 4–5-й стадии	30,7 (369) 4,3 (52)

Примечание: данные представлены в виде доли (%) ко всем умершим больным COVID-19 и в виде абсолютных значений; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

но чаще, чем в других исследованиях [3, 9]. Вероятно, это объясняется высокой долей среди умерших больных ССЗ (в том числе и постинфарктного кардиосклероза – в каждом пятом случае).

Комбинация ИБС, АГ, ожирения и СД 2-го типа была выявлена у 22,2 % (267 больных).

Учитывая коморбидную отягощенность данной категории пациентов по ССЗ и факторам риска ССЗ, наличие в каждом десятом случае инсульта и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей представляется закономерным фактом.

Наиболее часто после ССЗ у умерших от COVID-19 пациентов встречалась хроническая болезнь почек (треть пациентов), являющаяся фактором риска летального исхода у пациентов с COVID-19 [3, 10]. Частая встречаемости хронической болезни почек, вероятно, является следствием высокого распространения сахарного диабета, артериальной гипертензии и так называемого

«фактора старения» почки у пациентов данной категории.

Другая распространенная группа – хронические болезни органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. Полученные результаты согласуются с литературными данными о связи хронической обструктивной болезни легких и тяжести течения коронавирусной инфекции [12].

Онкологические заболевания были диагностированы у каждого десятого больного, при этом почти у половины из них они находились в активной фазе (у 52 из 115 пациентов, 43 %). Полученные данные согласуются с результатами регистра «АКТИВ» [3].

Анемия встречалась значительно реже, чем в других исследованиях [3, 13]. Очевидно, в заключительный клинический диагноз данное заболевание выносилось не всегда.

Другие наиболее частые коморбидные заболевания/состояния в анамнезе у умерших больных: язвенная болезнь желудка

ка/двенадцатиперстной кишки – 3,2 % (38), цирроз печени – 1,3 % (16), ревматоидный артрит – 1,2 % (14), подагра – 0,7 % (8), дилатационная кардиомиопатия – 0,8 % (10).

Коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации у умерших больных COVID-19 (табл. 2) были обусловлены как уже имевшимся коморбидным фоном, так и проявлениями/осложнениями течения новой коронавирусной инфекции.

Острая коронарная патология была диагностирована у 9 % умерших пациентов, в почти половине случаев это был острый инфаркт миокарда левого желудочка. Достаточно высокая частота выявления острых коронарных событий, по сравнению с другими исследованиями [14], вероятно, объясняется тем фактом, что 10 пациентов с инфарктом миокарда были переведены с COVID-19 из другого стационара после проведения чрескожного коронарного вмешательства. У других пациентов инфаркт был выявлен после поступления в инфекционный госпиталь, в одном случае проведена тромболитическая терапия.

Мозговой инсульт атеротромботического генеза наблюдался у 5,2 % больных, тромбозы артерий (в том числе и мезентериальных) и вен – у 6,8 %, тромбоз эмболия легочной артерии с развитием острого легочного сердца – у 4,3 %. По данным патолого-анатомического исследования у половины умерших пациентов были выявлены тромбозы легочных артерий. У одного пациента диагностирован тромбоз брюшного отдела аорты.

Пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) выявлялся достаточно часто (табл. 2). У более чем трети пациентов пароксизм ФП возник впервые (38,5 %, у 40 из 104), вероятно, как следствие декомпенсации ХСН, развития острой сердечной недостаточности, острой коронарной патологии. У каждого четвертого, умершего от COVID-19, уже были указания в анамнезе на ФП (см. табл. 1).

Полученные результаты подтверждают данные других исследований о значимом влиянии нарушения мозгового кровообращения, сосудистых тромбозов и ФП на риск летального исхода [3, 14, 15, 16].

Частота выявления миокардита/перикардита прижизненно и/или по результатам проведенного патолого-анатомического исследования (см. табл. 2) была сопоставима с отдельными данными [17]. В большинстве случаев это был перикардит (у 30 из 46 пациентов). У двух пациентов – гнойный перикардит. Как правило, наблюдалась картина очагового межжелудочкового миокардита с очагами миолиза. У половины пациентов был выявлен эпикардит.

Желудочно-кишечные кровотечения у умерших пациентов чаще всего были обусловлены острыми язвами желудочно-кишечного тракта.

Перитонит диагностирован у 2 % больных (24 пациента) и развивался в более чем половине случаев (62,5 %, у 15 из 24 пациентов) как осложнение мезентериального тромбоза.

У почти половины пациентов (43,1 %, 518 больных) коморбидная патология выступала на передний план наряду с коронавирусной пневмонией как конкурирующее/сочетанное/основное заболевание. Данные представлены в табл. 3.

Наиболее часто в структуре диагноза как конкурирующее/сочетанное/основное заболевание указывалась ИБС, в большинстве случаев в сочетании с ХСН стадии 2б–3, III–IV функционального класса (65 %, 134 пациента из 206, $p < 0,01$) и у почти половины – в сочетании с ХСН и ФП (45,6 %, 94 пациента из 206). Постинфарктный кардиосклероз, осложненный ХСН, был диагностирован у каждого третьего пациента с ИБС (37,9 %, 78 пациентов из 206). Острая коронарная патология оказала непосредственное влияние на исход заболевания у каждого десятого пациента.

Таблица 2

**Основные коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации
у умерших больных с COVID-19**

Показатель	Значение, % (абс.)	Показатель	Значение, % (абс.)
Инфаркт миокарда	3,8 (46)	Флеботромбоз	3,2 (38)
Острый коронарный синдром	5,2 (62)	Тромбоэмболия легочной артерии Тромбозы легочных артерий (по данным патолого-анатомического исследования)	4,3 (52) 53,1 (638)
Мозговой инсульт, в том внутримозговое кровоизлияние	6,1 (73) 0,8 (10)	Кровотечения из желудочно-кишеч- ного тракта	3,2 (38)
Миокардит, перикардит	3,8 (46)	Тромбоз мезентериальных сосудов	1,8 (22)
Тромбоз артерий конечностей	1,8 (22)	Пароксизм фибрилляции предсердий	8,7 (104)

Примечание: данные представлены в виде доли (%) ко всем умершим больным с COVID-19 и в виде абсолютных значений.

Таблица 3

**Конкурирующие/сочетанные/основные заболевания у умершего больного
новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

Коморбидные заболевания	Значение, % (абс.)
Ишемическая болезнь сердца, в том числе в сочетании с осложнениями:	17,1 (206)
– ИБС+ХСН, стадия 2б–3, III–IV функциональный класс	11,1 (134)
– постинфарктный кардиосклероз+ХСН	6,5 (78)
– ИБС+ХСН+ФП	7,8 (94)
– инфаркт миокарда/острый коронарный синдром	9 (108)
Мозговой инсульт	6,1 (73)
Онкологические заболевания, в том числе:	4,7 (57)
– заболевания желудочно-кишечного тракта	2,2 (26)
– заболевания крови	1,6 (19)
Тромбоэмболия легочной артерии	4,3 (52)
Хроническая болезнь почек V стадии	3,3 (40)
Другие заболевания, в том числе:	7,5 (90)
– острая хирургическая патология органов брюшной полости	3,4 (41)
– цирроз печени	1,1 (13)
– дилатационная кардиомиопатия	0,7 (8)

Примечание: данные представлены в виде доли (%) ко всем умершим больным с COVID-19 и в виде абсолютных значений; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий.

В виде конкурирующего/сочетанного/основного заболевания также указывался мозговой инсульт, ТЭЛА, хроническая болезнь почек V стадии, онкологические заболевания (см. табл. 3). Из других заболеваний наиболее часто диагностировались острая

хирургическая патология органов брюшной полости (острый деструктивный панкреатит, острая кишечная непроходимость, ущемленная вентральная/паховая грыжа, дивертикулярная болезнь с перфорацией, тромбоз мезентериальных сосудов), цирроз печени,

дилатационная кардиомиопатия. Обращает на себя внимание, что у половины пациентов причиной острой хирургической патологии был тромбоз мезентериальных сосудов (53,7 %, 22 пациента из 41). В единичных случаях – язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением; туберкулез легких; вирус иммунодефицита человека 4 Б стадии; гнойный парапроктит; гнойный менингоэнцефалит; генерализованная форма миастении; синдром Гийена – Барре, острый поперечный миелит; миеломная болезнь; идиопатическая апластическая анемия; боковой амиотрофический склероз; рассеянный склероз.

У 12,9 % (155) пациентов тяжесть состояния определяла в первую очередь коморбидная патология, чаще всего – ССЗ (у 140 из 155 пациентов, 90,3 %). Основной диагноз у 60 пациентов – хронические формы ИБС с декомпенсацией ХСН, у 26 – острый инфаркт миокарда, у 24 – мозговой инсульт, у 30 – массивная тромбоэмболия легочной артерии, у 15 – онкологические заболевания в активной фазе.

Причины смерти больных COVID-19: острая дыхательная недостаточность – 97,5 % (1172), в том числе острый респираторный дистресс-синдром – 59,5 % (715); острая сердечно-сосудистая недостаточность – 70,5 % (847); полиорганная недостаточность – 53,2 % (639); острая почечная недостаточность – 25,3 % (304); отек головного мозга – 23,6 % (284); синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – 8,3 % (100); сепсис – 7,3 % (88); геморрагический шок – 1,2 % (15).

Выводы

Среди умерших больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 преобладают пациенты пожилого и старческого возраста, отягощенные по коморбидности. В первую

очередь на исход заболевания оказывает влияние сердечно-сосудистая патология, осложненная сердечной недостаточностью и ассоциированная с такими факторами риска, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

Коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации, как правило, обусловлены сосудистыми тромбозами различных локализаций.

У каждого десятого пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 коморбидная патология непосредственно привела к смерти.

Библиографический список

1. *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–2059.
2. *Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачёва О.Н., Трухан Д.И.* Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19 (4): 135–172.
3. *Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др.* Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал 2021; 26 (4): 116–131.
4. *Guan W.-J., Liang W.-H., Zhao Y. et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020, available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.

5. Zhou F., Yu T., Du R. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.

6. Clift A.K., Coupland C.A.C., Keogh R.H. *et al.* Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020, available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>.

7. Abate S.M., Checkol Y.A., Mantefardo B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 64, available at: <https://doi.org/10.1016/j.jamsu.2021.102204>.

8. Ликстанов М.И., Ромасюк А.В., Гатин В.Р., Казакова О.С., Ошлыкова А.М., Мозес В.Г. Роль сердечно-сосудистой коморбидности в развитии неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 в стационаре III уровня. *Бюллетень медицинской науки* 2021; 2 (22): 31–37.

9. Tomasoni D., Inciardi R.M., Lombardi C.M. *et al.* Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (12): 2238–2247.

10. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020; 45: 1270–1282.

11. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142: 4–6.

12. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020; 167, available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.

13. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E. *et al.* Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol*. 2020; 35 (8): 763–73.

14. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология* 2021; 61 (2): 4–14.

15. Bilaloglu S., Apbinyanaphongs Y., Jones S. *et al.* Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324 (8): 799–801.

16. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia* 2020; 35 (5): 318–22.

17. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. *et al.* Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (3): 314–25.

REFERENCES

1. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–2059.

2. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020; 19 (4): 135–172 (in Russian).

3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. *et al.* International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26 (4): 116–131 (in Russian).

4. Guan W.-J., Liang W.-H., Zhao Y. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.

Eur Respir J 2020, available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.

5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.

6. Clift A.K., Coupland C.A.C., Keogh R.H. et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020, available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>.

7. Abate S.M., Checkol Y.A., Mantefardo B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 64, available at: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102204>.

8. Likstanov M.I., Romasyuk A.V., Gatin V.R., Kazakova O.S., Oshlykova A.M., Mozes V.G. The role of cardiovascular comorbidity in the development of unfavorable outcomes of SARS-CoV-2 in a level III hospital. *Bulletin of Medical Science* 2021; 2 (22): 31–37 (in Russian).

9. Tomasoni D., Inciardi R.M., Lombardi C.M. et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (12): 2238–2247.

10. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health.* 2020; 45: 1270–1282.

11. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19

Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142: 4–6.

12. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020; 167, available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.

13. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35 (8): 763–73.

14. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N., Ezbov M.V., Komarov A.L., Pevzner D.V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya* 2021; 61 (2): 4–14 (in Russian).

15. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324 (8): 799–801.

16. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia.* 2020; 35 (5): 318–22.

17. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (3): 314–25.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.07.2022

Одобрена: 20.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Хохлова, Ю.А. Коморбидные заболевания и состояния у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, умерших в инфекционном госпитале / Ю.А. Хохлова, Л.Н. Маркелова, Н.Е. Титова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 12–20. DOI: 10.17816/pmj39512-20

Please cite this article in English as: Khokhlova Yu.A., Markelova L.N., Titova N.E. Comorbid diseases and conditions of patients with a novel coronavirus infection COVID-19, who died in infectious hospital. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 12–20. DOI: 10.17816/pmj39512-20

Научная статья

УДК 617.53-611.93

DOI: 10.17816/pmj39521-32

ОПОРНЫЙ КОНСПЕКТ ДЛЯ ОПЕРИРУЮЩИХ ХИРУРГОВ С КЛАССИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ И МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЙ ШКОЛЫ АКАДЕМИКА В.Н. ШЕВКУНЕНКО (1872–1952) НА ОСНОВАНИИ НОВЫХ ДАННЫХ ПО ТИПОВОЙ АНАТОМИИ ШЕИ

**П.Н. Ромащенко¹, Ю.В. Малеев^{2*}, Н.Ф. Фомин¹, Д.О. Вшивцев¹,
Д.С. Криволапов¹, А.В. Черных³, Д.Н. Голованов⁴, Н.А. Малуков⁵**

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

²Воронежский базовый медицинский колледж,

³Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,

⁴Магаданфармация, г. Магадан,

⁵Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Россия

© Ромащенко П.Н., Малеев Ю.В., Фомин Н.Ф., Вшивцев Д.О., Криволапов Д.С., Черных А.В., Голованов Д.Н., Малуков Н.А., 2022

тел. +7 910 281 44 07

e-mail: yvmaleev21@yandex.ru

[Ромащенко П.Н. – заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>; Малеев Ю.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, старший преподаватель отделения дополнительного образования (ДПО), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3204-6631>; Фомин Н.Ф. – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры оперативной хирургии (с топографической анатомией), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8474-5621>; Вшивцев Д.О. – внешний соискатель кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>; Криволапов Д.С. – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>; Черных А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0101-559X>; Голованов Д.Н. – руководитель, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2070-9944>; Малуков Н.А. – участковый врач-педиатр педиатрического отделения № 5 ГБУ ДГП № 7, ординатор по специальности «Хирургия», ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1137-5612>].

© Romashchenko P.N., Maleev Yu.V., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Krivolapov D.S., Chernykh A.V., Golovanov D.N., Maluykov N.A., 2022

tel. +7 910 281 44 07

e-mail: yvmaleev21@yandex.ru

[Romashchenko P.N. – Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Head of the Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>; Maleev Yu.V. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Additional Education, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3204-6631>; Fomin N.F. – Honored Scientist of the Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Operative Surgery (with Topographic Anatomy), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8474-5621>; Vshivtsev D.O. – external competitor, Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>; Krivolapov D.S. – Candidate of Medical Sciences, Lecturer, Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>; Chernykh A.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0101-559X>; Golovanov D.N. – Head of "Magadanpharmacia", ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2070-9944>; Maluykov N.A. – district pediatrician of the Pediatric Department №5, resident – specialty "Surgery", ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1137-5612>].

REFERENCE NOTES FOR OPERATING SURGEONS FROM CLASSICAL POSITIONS AND RESEARCH METHODS OF ACADEMICIAN V.N. SHEVKUNENKO (1872–1952) SCHOOL BASED ON NEW DATA REGARDING TYPICAL ANATOMY OF THE NECK

P.N. Romashchenko¹, Yu.V. Maleev^{2}, N.F. Fomin¹, D.O. Vshivtsev¹,
D.S. Krivolapov¹, A.V. Chernykh³, D.N. Golovanov⁴, N.A. Malyukov⁵*

¹*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg,*

²*Voronezh Basic Medical College,*

³*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University,*

⁴*Magadanpharmacia, Magadan,*

⁵*A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Russian Federation*

Цель. Отразить новые сведения по типовой анатомии шеи в кратком конспекте для эндокринных хирургов с классических позиций и применяемых методик исследований школы академика В.Н. Шевкуненко.

Материалы и методы. Дизайн исследования (с 1992 г. по настоящее время) составили три основных направления. При разработке оптимальной методики соматометрии шеи обследовано 775 здоровых лиц (300/38,7 % мужчин, 475/61,3 % женщин). Топографо-анатомический блок – 426 нефиксированных трупов лиц, умерших скоропостижно (290/68 % мужчин, 136/32 % женщин). Секция, препарирование, пластинация, морфометрия, антропометрия, стандартная гистологическая техника. Клиническая часть исследования – 214 пациентов (28/13,1 % мужчин, 186/86,9 % женщин).

Результаты. Приводятся данные анализа и систематизации накопленных данных по типовой анатомии шеи в форме краткого тезисного конспекта для оперирующих хирургов с классических позиций топографоанатомов воронежской и питерской школы академика В.Н. Шевкуненко.

Выводы. Выявленные новые типовые особенности формы, размеров, строения и положения щитовидной железы (присутствие или отсутствие пирамидальной доли, ретрощитовидных отростков, бугорка Цукеркандля), ее кровоснабжения; основные и дополнительные ориентиры для поиска и визуализации околощитовидных желез и возвратного гортанного нерва в ходе операции и предоперационной диагностики; понятие зон повышенного риска оперативных действий; особенности билатерального симметричного и/или асимметричного расположения и строения анатомических образований шеи можно использовать при проведении операций, широко внедрять в учебный процесс обучения студентов, ординаторов, на курсах последипломного образования и в ходе повышения мастерства эндокринных хирургов при проведении мастер-классов.

Ключевые слова. Бугорок Цукеркандля, верхняя и нижняя щитовидные артерии, верхний и возвратный гортанные нервы, мышцы подподъязычной области, пирамидальная доля, ретрощитовидные отростки, типовые особенности шеи, В.Н. Шевкуненко, щитовидная и околощитовидные железы, щитовидный хрящ.

Objective. To reflect new information on the typical anatomy of the neck in brief notes for endocrine surgeons from the classical positions and research methods of the school of Academician V.N. Shevkunenko.

Materials and methods. The design of the study (from 1994 to the present day) consisted of three main directions. While developing an optimal technique of cervical somatometry, 775 healthy individuals (300/38.7 % men, 475/61.3 % women) were examined. The topographo-anatomical block – 426 unfixed corpses of persons who died suddenly (290/68 % men, 136/32 % women). Section, dissection, plastination, morphometry, anthropometry, standard histological technique were used. The clinical part of the study included 214 patients (28/13.1 % men, 186/86.9 % women).

Results. The article presents the data of analysis and systematization of accumulated data on the typical anatomy of the neck in the form of a brief abstract for operating surgeons from the classical positions of topographic anatomists of Voronezh and St. Petersburg schools of Academician V.N. Shevkunenko.

Conclusions. The revealed new typical features of the shape, sizes, structure and position of the thyroid gland (presence or absence of the pyramidal lobe, retrothyroid processes, Zuckerkandl's tubercle), its blood supply, basic and additional guidelines for the search and visualization of the parathyroid glands and recurrent laryngeal nerve during surgery and preoperative diagnosis, the concept of high-risk areas of surgical actions, the features of the bilateral symmetrical and/or asymmetric arrangement and structure of the anatomical formations of the neck can be used during the surgery, widely introduced into the educational process of students, residents, post-graduate courses and for improving the skills of endocrine surgeons during master classes.

Keywords. Zuckerkandl's tubercle, upper and lower thyroid arteries, upper and recurrent laryngeal nerves, muscles of sublingual region, pyramidal lobe, retrothyroid processes, typical features of neck, V.N. Shevkunenko, thyroid and parathyroid glands, thyroid cartilage.

ВВЕДЕНИЕ

Операция профессора Н.И. Пирогова в 1847 г. на щитовидной железе (ЩЖ) – первая в России, а под наркозом – первая в мире. Несмотря на изначальную консервативность медицины по своей природе, эволюция развития научных данных о ЩЖ и оперативного лечения тиреоидных больных в России в течение последних двух столетий, несомненно, успешна, самобытна и в настоящее время высокотехнологична [1–5]. Первая фундаментальная монография в России по лечению эндокринных больных «Повреждения и заболевания ЩЖ» саратовского профессора В.И. Разумовского (1857–1935) вышла 120 лет назад – уже в 1903 г. Кровоостанавливающие зажимы с кремальерой выпускались уже с начала XIX в. на Санкт-Петербургском инструментальном заводе. Эти зажимы находились в арсенале используемых инструментов Николая Ивановича Пирогова и до сих пор хранятся в музее кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ВМА им. С.М. Кирова. Типовая анатомия, созданная профессором В.Н. Шевкуненко и его ленинградской школой топографоанатомов, – наука, изучающая крайние варианты строения тела человека, крайние типы телосложения и их влияние на форму, размеры, топографию и особенности строения внутренних органов и анатомических образований [1–10]. Создано новое учение, от-

раженное в фундаментальном труде «Типовая анатомия человека» (1935). Трудности же при оперативных вмешательствах на шее обусловлены, прежде всего, большим объемом патологических процессов, технической сложностью осуществляемых манипуляций, а главное – значительной изменчивостью большого количества анатомических структур и органов, находящихся в сравнительно небольшом объеме тканей. Выявление и систематизация индивидуальных особенностей топографо-анатомического строения шеи на основании антропометрических измерений, визуального осмотра, пальпации, УЗИ и других инструментальных методов исследования пациента позволяют избежать диагностических ошибок, выбрать оптимальный оперативный доступ, индивидуальный объем и соответствующую методику выполняемого оперативного вмешательства [1–5, 11–14]. Специфичность основных требований к тиреоидному хирургу – безусловно – хорошее знание вариантной, хирургической, клинической, то есть типовой, анатомии шеи. Изучение качества жизни (КЖ) позволяет оценить эффективность хирургического лечения пациентов с заболеваниями ЩЖ. Например, при узловой и многоузловой формах зоба в случае благоприятного течения послеоперационного периода улучшение физической активности возникает через 5 сут, а психической – через 6 месяцев, когда показатели КЖ пациентов не отличаются уже от тако-

вой в группе сравнения [15]. Хочется предположить и предвосхитить, как бы был написан конспект лекций по хирургической анатомии шеи для оперирующих эндокринных хирургов, именно основоположником типовой анатомии человека – академиком В.Н.Шевкуненко и учениками его школы с учетом новых данных, полученных воронежскими и питерскими топографоанатомами и клиницистами за последние 30 лет собственных исследований [1–5, 11–14, 16–29]?

Цель исследования – отразить новые сведения по типовой анатомии шеи в кратком конспекте для эндокринных хирургов с классических позиций и применяемых методик исследований школы академика В.Н. Шевкуненко.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования (с 1992 г. по настоящее время) составили три основных направления. При создании оптимальной методики соматометрии шеи обследовано 775 здоровых лиц (300/38,7 % мужчин, 475/61,3 % женщин). Топографо-анатомический блок – 426 трупов лиц, умерших скоропостижно от заболеваний, не связанных с какой-либо патологией органов шеи (290/68 % мужчин, 136/32 % женщин). Методы: секция, препарирование, пластинация, морфометрия, антропометрия, стандартная гистологическая техника. Графологическая структура принципов изучения новых данных по индивидуальной анатомической изменчивости шеи: типовые особенности шеи <=> некоторые аспекты эмбриогенеза <=> характеристические (индивидуальные) особенности строения <=> закономерности топографии <=> клиническое значение и осмысление новых полученных данных. Клиническая часть исследования – 214 пациентов (28/13,1 % мужчин, 186/86,9 % женщин).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. В ходе выполнения измерений шеи ориентировались преимущественно на костные образования области. При статистической обработке 13 950 антропометрических измерений (18 антропометрических признаков у 775 обследованных лиц) с использованием последовательно проводимых корреляционного, кластерного, факторного анализов и других методов статистики определено, что для выявления индивидуальных топографо-анатомических характеристик структур шеи в достаточной степени в ее типологии следует определять две характеристики – ширину и длину. Наиболее информативными антропометрическими показателями оказались измерения на уровне подъязычной кости: окружность и ширина шеи, расстояние от подъязычной кости до остистого отростка VII шейного позвонка. Это предопределено антропометрической статичностью шеи на данном уровне: меньшим влиянием объема мышечного массива на антропометрические признаки, структурно-определяющей ролью подъязычной кости, к которой крепятся надподъязычные и подподъязычные мышцы [1–5, 27–29].

2. Ширина подподъязычных мышц всегда превосходит их толщину (плоскостной рельеф мышц). При осуществлении «широкого» оперативного доступа к органам шеи грудино-подъязычную, щитоподъязычную и грудино-щитовидную мышцы следует пересекать, а не раздвигать, чтобы не допустить растяжения, истончения и разволокнения мышечной ткани [5, 16–18, 27–29].

3. В 44,4 % наблюдений в подподъязычной области обнаружены добавочные мышцы, являющиеся в 80 % самостоятельными, а в 20 % – производными общеизвестных мышц. Три наиболее часто выявляющиеся добавочные мышцы брали начало от фасциального узла белой линии шеи, подъязычной

кости и щитовидного хряща (ЩХ) и прикреплялись к различным анатомическим частям ЩЖ: перешейку, пирамидальной доле (ПД), правой и левой долям. В 11,0 % добавочные мышцы располагались преимущественно по срединной линии шеи, в 20,0 % – «от срединной линии шеи – налево» и в 18,4 % – «от срединной линии шеи – направо» [1, 5, 16, 17, 27–29].

4. При оперативных доступах к органам шеи следует избегать их излишней травматизации, а при их пересечении – надежно лигировать, предупреждая тем самым возникновение многих осложнений. Случайное пересечение добавочных мышц в ходе оперативного доступа приводит к дополнительному кровотечению, дополнительным затратам времени на достижение надежного гемостаза, возможному образованию гематомы, а следовательно, и избыточного послеоперационного рубца [1, 3, 5, 16, 17].

5. Вечная проблема компромисса между безопасностью и косметичностью тиреоидной хирургии, появление эндоскопических технологий привело к множеству альтернативных доступов, перемещающих кожный дефект на шее в подмышечную впадину, грудную и заушную области, слизистую полость рта. Применение трансорального эндоскопического доступа полностью исключило кожный разрез где бы то ни было. Показания и противопоказания, ограничения при выборе того или иного эндоскопического доступа по-прежнему высокодискуссионны. Принципы и технологии безопасности, применяемые в открытой тиреоидной хирургии, следует адаптировать для эндоскопических вмешательств [1–5, 18–22, 27–30].

6. Пирамидальная доля (ПД) ЩЖ. Что это? Вариант нормы или аномалия развития, представляющая собой недоопустившуюся ткань ЩЖ (остаток щитоподъязычного тракта) в ходе эмбрионального развития, а уже с этой точки зрения – косвенный признак на-

личия патологии в ЩЖ или значительная потенциальная предпосылка к развитию заболевания?! Всё это требует еще дальнейшего решения и ответов на данные риторические вопросы. ПД встретилась нами одинаково часто у лиц обоего пола – в 35 % наблюдений. Безусловно одно: ПД – дополнительная причина возможной травматизации верхнего гортанного нерва (ВерГН), а также интра- и послеоперационных кровотечений. Особенности топографии ПД в морфологической части исследования: находилась в основном справа (73/49,0 %) или слева (63/43,0 %) от срединной линии шеи, нежели посередине (12/8,0 %), причем ориентиром для поиска ПД представляется нижний край ЩХ, а в 60,0 % случаев к ней и вовсе прикрепляются добавочные мышцы подподъязычной области [1–5, 16–18].

7. Пространственно-анатомические особенности формы ЩЖ. Выявленные особенности размеров и положения перешейка ЩЖ являются основополагающими факторами, позволяющими выявить следующую анатомическую триаду ее форм: а) ЩЖ с высоким, толстым и широким перешейком; б) с невысоким, тонким и узким перешейком; в) без перешейка. При идентификации перешейка следует ориентироваться, главным образом, на нижний край перстневидного хряща и четвертый хрящ трахеи. Топографо-анатомическими ориентирами верхнего полюса доли ЩЖ является нижний край ЩХ, а нижнего полюса – третий – пятый хрящи трахеи [1, 4, 5, 18, 27–29].

8. Многообразие вариантов форм ЩЖ обуславливает и высокую вариабельность ее васкуляризации и иннервации, а также целый ряд особенностей топографии околощитовидных желез (ОЩЖ) и гортанных нервов (в том числе и возвратного гортанного нерва (ВГН)) и рядом находящихся крупных магистральных сосудов. Верхний полюс правой доли ЩЖ находится выше левой доли. Правая

доля располагается глубже, чем левая, что создает сложности при ее мобилизации, поэтому некоторые авторы рекомендуют в ходе тиреоидэктомии выполнять начало оперативных приемов именно с левой доли ЩЖ для создания более выгодных топографо-анатомических условий при последующей мобилизации правой доли ЩЖ и перешейка, если таковой имеется [5].

9. Особенности кровоснабжения ЩЖ. Рассыпной тип ветвления верхней щитовидной артерии (ВЩА) встретился в 70,0 % наблюдений, а магистральный – в 30,0 %. Топография нижней щитовидной артерии (НЩА) и ее ветвей, являясь эволюционно моложе, более вариабельна, чем ВЩА. Поэтому выделение ВГН и перевязка НЩА традиционно считается наиболее сложным этапом оперативного вмешательства на ЩЖ. Два наиболее постоянных анастомоза: задний продольный – между ветвями ВЩА и НЩА, и анастомоз между правой и левой ВЩА, проходящий на уровне перешейка ЩЖ. В 27 % наблюдений в кровоснабжении ЩЖ принимают участие дополнительные ветви, отходящие от артерий глотки, пищевода и близлежащих мышц, имеющие между собой широкую сеть анастомозов и многочисленные варианты их строения. Хорошая ориентация в топографии сосудов ЩЖ позволяет хирургу минимизировать кровопотерю в ходе операции и избежать процесс образования гематомы в ложе ЩЖ, имбибиции сосудисто-нервных стволов шеи и средостения [5, 26–29].

10. В морфологической части исследования ретроцитовидные отростки (РЦО) встретились в 49 % наблюдений. Ткань РЦО располагалась в продольном направлении, как и положение долей ЩЖ, что, по видимому, связано с процессом ее опускания при эмбриогенезе. В какой-то степени РЦО следует считать вполне самостоятельной долей ЩЖ, ибо она имеет собственную соединительную ткань. Высота РЦО всегда

преобладала над ее шириной, а ширина – над толщиной. Зонирование локализационных особенностей РЦО: на уровне верхней трети высоты долей ЩЖ в 4 раза чаще, чем на уровне нижней трети, и в 1,5 раза чаще, чем на уровне средней трети. Итак, РЦО, располагаясь на задней поверхности ЩЖ, как сбоку, так и позади трахеи, глотки, пищевода, являются серьезным морфологическим фактором риска травматизации ЩЖ и ОЩЖ, ЩА, ВерГН, ВГН, так как РЦО существенно влияют на их топографию [19, 27–29].

11. В клиническом блоке исследований при одновременном присутствии РЦО на каждой доле ЩЖ – в половине случаев они располагались симметрично. При обнаружении РЦО у одной доли ЩЖ хирург должен тщательно выполнять ревизию противоположной доли ЩЖ в контралатеральной позиции на наличие у нее РЦО и с целью исключения вероятности рецидива заболевания вследствие их неполного удаления. Протокол предоперационного УЗИ ЩЖ должен содержать информацию об особенностях топографии РЦО с возможно находящимися в них патологически измененными узлами в 1/3 случаев. Все РЦО с патологией должны быть полностью удалены с обязательным последующим тщательным гистологическим исследованием. При обнаружении РЦО при интраоперационной ревизии ЩЖ хирургу следует скорректировать ход и методику проводимой операции [1, 18, 19, 27, 28].

12. Три периода в онтогенезе ОЩЖ. А. Максимальный рост (15–35 лет) – возрастают все размерные показатели ОЩЖ (особенно – длина оси и ширина). Б. Относительная стабильность (36–65 лет) – ОЩЖ продолжают увеличиваться (но медленно, в отличие от первого периода) и доходят до максимальных размеров. В этот же период (46–55 лет) ОЩЖ достигают и максимального объема (0,06 см³). В. Инволюция (стар-

ше 65) – происходит уменьшение всех размеров и объема ОЩЖ [18, 20–29].

13. В большинстве случаев ОЩЖ кровоснабжаются из кровеносного русла НЩА (75,7%), в 17% – ВЩА и лишь в 7,3% – ветвями артерий гортани, трахеи или пищевода. Хорошее знание вариантной анатомии ОЩЖ значительно облегчает задачу их интраоперационной визуализации – «знать, где искать». ОЩЖ имеет свою жировую и фасциальную капсулы. ОЩЖ, залегающие в одной горизонтали, совпадают по форме и удалению от срединной линии. Чем ниже локализуются ОЩЖ, тем их местоположение латеральнее, а к кожным покровам – ближе («ОЩЖ, опускающиеся в ходе эмбриогенеза, в стороны от срединной линии и ближе к поверхности кожи»). То есть правомерно и обратное утверждение: чем ОЩЖ располагаются выше, тем они ближе к срединной линии, а пребывание по отношению к кожным покровам – глубже [1–5, 18, 20–29].

14. ОЩЖ, присутствующие на уровне ЩЖ, обладают продолговатой формой (эллипсоида), а ниже долей ЩЖ – округлые, что необходимо знать и учитывать при интраоперационном поиске ОЩЖ, равно как и их отличия от добавочных долек ЩЖ, лимфоузлов и комочков жира [1, 5, 20, 22–25, 28].

15. ВГН – первая ветвь блуждающего нерва, которая отходит от него в грудной клетке и возвращается на шею. Нижний ГН – непосредственное продолжение ВГН от нижнего края перстневидного хряща и выше; делится на две ветви. При выделении ВГН на уровне ЩЖ применяются следующие ориентиры: НЩА, бугорок Цукеркандля (БЦ), трахеопищеводная борозда (ТПБ), связка Берри, ОЩЖ, нижний край ЩЖ [1–5, 25–29]. Однако некоторые из данных анатомических структур имеют уже эмбриологически заложенную большую вариабельность в своем положении, а их идентификация особенно усложнена в условиях увеличения ткани ЩЖ или ОЩЖ. Основным

ориентиром при интраоперационном поиске ВГН является ТПБ, а дополнительным – БЦ, располагающийся сзади и, как правило, латеральнее по отношению к ВГН. Эти знания следует использовать и при интраоперационном нейромониторинге ВГН. Обязательна послеоперационная ларингоскопия, позволяющая оценить подвижность голосовых складок для предотвращения осложнений даже при сохраненном голосе [1–5, 25–30].

16. При поиске ОЩЖ используются следующие ориентиры: нижний рог ЩЖ, тиреоидическая связка, НЩА, радиус 2,0 см от места пересечения НЩА с ВГН, БЦ, связка Берри [1, 5, 20, 25, 27]. Однако для хирурга очень важны знания особенностей формы, размера, цвета и температуры, а также топографии ОЩЖ к высоте доли ЩЖ, срединной линии; глубины залегания. Следует учесть, что топография нижних ОЩЖ более вариабельна, нежели верхних ОЩЖ, которые достаточно константно находятся у места впадения ВГН в гортань. Максимально опасны манипуляции в области нижней трети высоты долей ЩЖ и ниже, где обычно и располагаются ОЩЖ, не прикрытые заботливо тканью ЩЖ. Соответственно, и их поиск следует начинать именно с данных уровней [5, 20–25].

17. Интраоперационный мониторинг ОЩЖ с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА) позволяет успешно осуществлять поиск и дифференциальную диагностику здоровых желез и паратиром [21, 22, 25].

18. O.W. Madelung (1879) на уровне средней трети высоты долей ЩЖ выделил образование («задний рог») в задне-латеральной области ЩЖ. В 1904 г. анатом Zuckerkandl из Вены тщательно описал это анатомическое образование, которое стало называться «бугорком Цукеркандля» (БЦ). БЦ образуется из четвертого жаберного кармана в результате миграции ультимобранхиального тела и обычно (в 93% по наблюдениям P.G. Gauger, 2001) находится значительно латеральнее и

сзади от ВГН, хотя также может находиться медиально и спереди от последнего, являясь дополнительным ориентиром при визуализации ВГН и ОЩЖ, которые часто определяются над и под БЦ [3, 5, 19–25, 27, 28, 30].

19. БЦ (E. Zuckerkandl, 1904) наиболее часто располагался на задней поверхности ЩЖ на уровне ее средней трети – у 109/37,5 % лиц мужского пола из 290 и у 36/26,5 % из 136 женщин. Сочетанное присутствие БЦ и РЩО имело место у мужчин в 23/7,9 %, а у женщин – в 13/9,6 %. Отличительная черта БЦ от РЩО: расположение на уровне средней трети высоты долей ЩЖ, значительно меньшие размеры (чем у РЩО), что доказано другими исследователями (П.О. Румянцев, 2009; E. Zuckerkandl, 1904). В отличие от РЩО, БЦ обильно васкуляризованы. Экстраорганные ветви НЩА часто прорободают данные анатомические образования или оплетают их. Поэтому при неумелых действиях или агрессивных манипуляциях в области задней поверхности ЩЖ возможно повреждение сосудистого русла и возникновение кровотечений. БЦ располагается латеральнее и кзади от ВГН, что подтверждено другими эндокринными хирургами (И.В. Карпатский, 2007; А.Ф. Романчишен, 2009). Эта особенность топографии БЦ затрудняет своим существованием выделение ЩЖ в ходе операции [5, 19, 21–25].

20. Обязательно отрабатывание навыков по нейромониторингу гортанных нервов (ВерГН, ВГН) с использованием монополярного и биполярного электродов по визуализации ОЩЖ. Для предупреждения возникновения послеоперационного гипопаратиреоза следует четко визуализировать ОЩЖ с учетом отличных знаний их топографоанатомических особенностей. В настоящее время обязательно применение высокоэнергетических методик (биполярная коагуляция, ультразвуковой гармонический скальпель) для достижения надежного гемостаза. Всё это позволяет оптимизировать лечение, значительно снизить койко-дни, ускорить

период реабилитации, повысить эстетический эффект, а следовательно, улучшить качество жизни больных в итоге [27].

21. Предлагаемая оптимальная симуляционно-манипуляционная модель шеи, основанная на математическом моделировании анатомических образований и структур для построения виртуальных хирургических вмешательств с учетом типовых особенностей шеи, по-прежнему остается перспективным и востребованным направлением при прогнозировании операционных вмешательств, значительно улучшая манипуляционно-практические навыки врачей и ординаторов [1, 2, 5, 18, 24, 27–29].

Выводы

Выявленные новые типовые характеристические черты формы, размеров, строения и положения ЩЖ (присутствие или отсутствие ПД, РЩО, БЦ), ее кровоснабжения; основные и дополнительные ориентиры для визуализации ОЩЖ и ВГН при операции и в ходе предоперационной диагностики; понятие зон повышенного риска оперативных действий; особенности билатерального симметричного и/или асимметричного расположения и строения анатомических образований шеи можно и следует использовать в лечебно-диагностическом комплексе в тиреоидной хирургии при проведении операций, широко внедрять в учебный процесс при обучении студентов и ординаторов, на курсах у слушателей последипломного образования и в ходе повышения мастерства эндокринных хирургов при проведении мастер-классов.

Библиографический список

1. Голованов Д.Н., Малеев Ю.В. Современные подходы к изучению клинической анатомии шеи. Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра: сб. тези-

сов VII Всерос. конгресса эндокринологов. М.: Принт 2016; 326.

2. *Малеев Ю.В., Голованов Д.Н.* Методологические основы в типологии шеи. Достижения и инновации в современной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с межд. уч. Минск: Белорусский государственный медицинский университет 2016; 25–28.

3. *Черных А.В., Фомин Н.Ф., Малеев Ю.В., Ахмедов А.Х., Голованов Д.Н., Неровный А.И.* Алгоритмы изучения типовой анатомии человека. Весенние анатомические чтения: сб. ст. науч.-практ. конф. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет 2016; 227–236.

4. *Черных А.В., Малеев Ю.В., Стекольников В.В., Шевцов А.Н.* Топография щитовидной железы: от морфологии к клинике. Журнал анатомии и гистопатологии 2012; 1 (3): 30–33.

5. *Малеев Ю.В., Черных А.В.* Индивидуальная анатомическая изменчивость передней области шеи. Новые подходы и решения. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2009; 2 (4): 316–329.

6. *Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф., Ромащенко П.Н.* Гормонально-неактивные» опухоли надпочечников. СПб.: ЭЛБИ 2001; 171.

7. *Майстренко Н.А., Фомин Н.Ф., Ромащенко П.Н., Довганюк В.С.* Клинико-анатомическое обоснование доступов и техники эндоскопической адrenaлэктомии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2002; 161 (3): 21.

8. *Майстренко Н.А., Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Довганюк В.С., Ромащенко П.Н., Прядко А.С., Бойко И.С., Коржевский Д.Э.* Особенности патоморфоза хронического панкреатита в обосновании хирургических подходов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2013; 172 (4): 029–039.

9. *Ромащенко П.Н.* Обоснование доступов при эндоскопических вмешательствах на надпочечниках (клинико-ана-

томическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2000; 26.

10. *Ромащенко П.Н.* Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромаффинных опухолей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2007; 39.

11. *Самохвалова Н.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н.* Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2013; 172 (2): 043–046.

12. *Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволатов Д.С.* Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2017; 176 (5): 21–28.

13. *Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволатов Д.С., Пришивин А.П., Михальченко Г.В.* Минимально-инвазивная хирургия щитовидной железы. Международный научно-исследовательский журнал 2017; 1–1(55): 144–151.

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

15. *Заривчацкий М.Ф., Волков Ю.В., Денисов С.А., Теплых Н.С., Блинов С.А., Амарантов Д.Г., Кольванова М.В.* Изучение качества жизни у пациентов с узловыми и многоузловыми формами эутиреоидного зоба. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (2): 101–108.

16. *Малеев Ю.В., Голованов Д.Н., Малюков Н.А.* Добавочные мышцы шеи. Журнал анатомии и гистопатологии 2018; 7 (1): 95–97.

17. *Малеев Ю.В., Черных А.В., Чередников Е.Ф., Соколов Д.А., Голованов Д.Н., Стекольников В.В., Баран А.М., Неровный А.И.* Вариантная анатомия подподъязычных мышц в аспекте оперативных вмешательств. Журнал анатомии и гистопатологии 2017; 6 (2): 45–49.

18. *Малеев Ю.В., Голованов Д.Н.* Современные подходы в хирургической анатомии шеи: индивидуальное предоперационное прог-

нозирование: мат. респуб. с межд. уч. науч.-практ. конф. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет 2018; 524–527.

19. Черных А.В., Малеев Ю.В. Клинико-морфологические аспекты топографической анатомии задней поверхности щитовидной железы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 3 (3): 201–206.

20. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н. Проблемы и перспективы изучения топографической анатомии околощитовидных желез. Журнал анатомии и гистопатологии 2013; 2 (2): 15–23.

21. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вишивцев Д.О., Майстренко Н.А., Криволатов Д.С., Малеев Ю.В., Прядко А.С., Старчик Д.А. Обоснование минимально инвазивных операций на околощитовидных железах. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (2): 127–134.

22. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Майстренко Н.А., Малеев Ю.В., Криволатов Д.С., Прядко А.С., Вишивцев Д.О., Старчик Д.А. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах. Таврический медико-биологический вестник 2020; 23(2): 155–164.

23. Черных А.В., Малеев Ю.В., Чередников Е.Ф., Шевцов А.Н., Голованов Д.Н. Новые данные по хирургической анатомии околощитовидных желез. Новости хирургии 2016; 24 (1): 26–31.

24. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Голованов Д.Н. Прогнозирование типовых особенностей регрессионного анализа топографии околощитовидных желез с применением регрессионного анализа. Таврический медико-биологический вестник 2017; 20 (3–2): 273–280.

25. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вишивцев Д.О., Майстренко Н.А., Малеев Ю.В., Криволатов Д.С., Прядко А.С., Старчик Д.А. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование оптимальной минимально инвазивной методики паратиреоидэктомии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2021; 180 (4): 11–17.

26. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шмакова Н.М. Морфологическая изменчивость возвратного гортанного нерва как фактор риска развития его интраоперационных повреждений. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2008; 1 (1): 45–49.

27. Малеев Ю.В., Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Черных А.В., Криволатов Д.С., Вишивцев 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.

28. Малеев Ю.В., Голованов Д.Н. Использование данных Воронежской школы топографо-анатомов для создания симуляционной модели операций на органах шеи. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: мат. XXVIII Рос. сим. по эндокринной хирургии. Саранск 2018; 175–183.

29. Малеев Ю.В., Черных А.В., Шевцов А.Н., Голованов Д.Н., Стекольников В.В. Актуальные вопросы типовой анатомии передней области шеи в аспекте запросов клинической практики. Журнал анатомии и гистопатологии 2015; 4 (3): 79–80.

30. Возвратный и верхний гортанные нервы. Под ред. Грегори У. Рандолфа; пер. с англ.; под общ. ред. В.А. Макарына. М.: МЕДпресс-информ 2019; 376.

REFERENCES

1. Golovanov D.N., Maleev Yu.V. Modern approaches to the study of the clinical anatomy of the neck. Achievements of personalized medicine today – the result of practical healthcare tomorrow: Sat. theses of the VII All-Russian congress of endocrinologists. Moscow: Print 2016; 326 (in Russian).

2. Maleev Yu.V., Golovanov D.N. Methodological foundations in neck typology. Achievements and innovations in modern morphology: Sat. tr. scientific-practical. conf. from int. Academician. Minsk: Belarusian State Medical University 2016; 25–28 (in Russian).

3. Chernykh A.V., Fomin N.F., Maleev Yu.V., Akhmedov A.Kh., Golovanov D.N., Nerovny A.I. Algorithms for studying typical human anatomy. Spring anatomical readings: Sat. Art. scientific-practical. conf. Grodno: Grodno State Medical University 2016; 227–236 (in Russian).
4. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Stekolnikov V.V., Shevtsov A.N. Thyroid topography: from morphology to clinic. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2012; 1 (3): 30–33 (in Russian).
5. Maleev Yu.V., Chernykh A.V. Individual anatomical variability of the anterior neck region. New approaches and solutions. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2009; 2 (4): 316–329 (in Russian).
6. Maistrenko N.A., Dovganyuk V.S., Fomin N.F., Romashchenko P.N. Hormone-inactive" adrenal tumors. Saint-Petersburg: ELBI 2001; 171 (in Russian).
7. Maistrenko N.A., Fomin N.F., Romashchenko P.N., Dovganyuk V.S. Clinical and anatomical justification of accesses and techniques of endovideosurgical adrenalectomy. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2002; 161 (3): 21 (in Russian).
8. Maistrenko N.A., Chumasov E.I., Petrova E.S., Dovganyuk V.S., Romashchenko P.N., Pryadko A.S., Boyko I.S., Korzhevsky D.E. Features of pathomorphosis of chronic pancreatitis in the justification of surgical approaches. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2013; 172 (4): 029–039 (in Russian).
9. Romashchenko P.N. Justification of accesses during endovideosurgical interventions on the adrenal glands (clinical and anatomical study): autoref. dis. ... of the Candidate of Medical Sciences. Saint Petersburg 2000; 26 (in Russian).
10. Romashchenko P.N. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of chromaffin tumors: autoref. dis. ... of Doctor of Medicine. Saint Petersburg 2007; 39 (in Russian).
11. Samokhvalova N.A., Maistrenko N.A., Romashchenko P.N. A programmatic approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2013; 172 (2): 043–046 (in Russian).
12. Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Justification of minimally invasive surgical interventions on the thyroid gland. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2017; 176 (5): 21–28 (in Russian).
13. Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S., Prishvin A.P., Mikhalchenko G.V. Minimally invasive surgery of the thyroid gland. *International Research Journal* 2017; 1–1 (55): 144–151 (in Russian).
14. Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. *Military Medical Journal* 2018; 339 (1): 37–46 (in Russian).
15. Zariuchatskiy M.F., Volkov Yu.V., Denisov S.A., Teplykh N.S., Blinov S.A., Amarantov D.G., Kolyvanova M.V. Studying the quality of life in patients with nodular and multi-nodular forms of euthyroid goiter. *Perm Medical Journal* 2020; 37 (2): 101–108 (in Russian).
16. Maleev Yu.V., Golovanov D.N., Malyukov N.A. Accessory muscles of the neck. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2018; 7 (1): 95–97 (in Russian).
17. Maleev Yu.V., Chernykh A.V., Cherednikov E.F., Sokolov D.A., Golovanov D.N., Stekolnikov V.V., Baran A.M., Uneven A.I. Variant anatomy of sublingual muscles in the aspect of surgical interventions. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2017; 6 (2): 45–49 (in Russian).
18. Maleev Yu.V., Golovanov D.N. Modern approaches in the surgical anatomy of the neck: individual preoperative prognosis: mat. Republican from int. uch. scientific-practical. conf. Grodno: Grodno State Medical University 2018; 524–527 (in Russian).
19. Chernykh A.V., Maleev Yu.V. Clinical and morphological aspects of the topographic anatomy of the posterior surface of the thyroid gland. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2010; 3 (3): 201–206 (in Russian).
20. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N. Problems and prospects of studying

the topographic anatomy of the parathyroid glands. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2013; 2 (2): 15–23 (in Russian).

22. Romashchenko P.N., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Maleev Yu.V., Pryadko A.S., Starchik D.A. Rationale for minimally invasive operations on the parathyroid glands. *Tauride Medical and Biological Bulletin* 2021; 24 (2): 127–134 (in Russian).

23. Romashchenko P.N., Fomin N.F., Maistrenko N.A., Maleev Yu.V., Krivolapov D.S., Pryadko A.S., Vshivtsev D.O., Starchik D.A. Clinical and anatomical substantiation of minimally invasive surgical interventions on the parathyroid glands. *Tauride Medical and Biological Bulletin* 2020; 23 (2): 155–164 (in Russian).

24. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Cherednikov E.F., Shevtsov A.N., Golovanov D.N. New data on the surgical anatomy of the parathyroid glands. *News of surgery* 2016; 24 (1): 26–31 (in Russian).

25. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Golovanov D.N. Prediction of typical features of regression analysis of the topography of the parathyroid glands using. *Tauride Medical and Biological Bulletin* 2017; 20 (3–2): 273–280 (in Russian).

25. Romashchenko P.N., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Maistrenko N.A., Maleev Yu.V., Krivolapov D.S., Pryadko A.S., Starchik D.A. Topographic-anatomical and clinical justification of the optimal minimally invasive technique of parathyroidectomy. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2021; 180 (4): 11–17 (in Russian).

26. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Sbmakova N.M. Morphological variability of the

recurrent laryngeal nerve as a risk factor for the development of its intraoperative injuries. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2008; 1 (1): 45–49 (in Russian).

27. Maleev Yu.V., Romashchenko P.N., Fomin N.F., Chernykh A.V., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O., Golovanov D.N. Simulation model of surgical interventions taking into account new topographic and anatomical data of the neck. *Tauride Medical and Biological Bulletin* 2020; 23 (2): 124–132 (in Russian).

28. Maleev Yu.V., Golovanov D.N. Using the data of the Voronezh school of topographic anatomists to create a simulation model of operations on the organs of the neck. Actual problems of endocrine surgery: mat. XXVIII Ros. Sim. in endocrine surgery, Saransk 2018; 175–183 (in Russian).

29. Maleev Yu.V., Chernykh A.V., Shevtsov A.N., Golovanov D.N., Stekolnikov V.V. Topical issues of typical anatomy of the anterior neck region in the aspect of clinical practice requests. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2015; 4 (3): 79–80 (in Russian).

30. Recurrent and superior laryngeal nerves. Ed. Gregory W. Randolph; per. from English; under total ed. V.A. Makarina. Moscow: MEDpress-inform 2019; 376 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 28.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Опорный конспект для оперирующих хирургов с классических позиций и методик исследований школы академика В.Н. Шевкуненко (1872–1952) на основании новых данных по типовой анатомии шеи / П.Н. Ромашченко, Ю.В. Малеев, Н.Ф. Фомин, Д.О. Вшивцев, Д.С. Криволапов, А.В. Черных, Д.Н. Голованов, Н.А. Малуков // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 21–32. DOI: 10.17816/pmj39521-32

Please cite this article in English as: Romashchenko P.N., Maleev Yu.V., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Krivolapov D.S., Chernykh A.V., Golovanov D.N., Malyukov N.A. Reference notes for operating surgeons from classical positions and research methods of academician V.N. Shevkunenko (1872–1952) school based on new data regarding typical anatomy of the neck. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 21–32. DOI: 10.17816/pmj39521-32

Научная статья

УДК 616.441-006.6-089

DOI: 10.17816/pmj39533-40

ДИССЕКЦИЯ VI ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЛЕКТОРА ШЕИ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Ю.К. Александров, А.Д. Дякив**

Ярославский государственный медицинский университет, Россия

DISSECTION OF THE VI CERVICAL LYMPH COLLECTOR FOR PAPILLARY THYROID CANCER

*Yu.K. Aleksandrov, A.D. Dyakiv**

Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценены целесообразность и необходимость выполнения диссекции шейных лимфатических узлов центральной зоны (VI группа) у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов предоперационного обследования, хирургического лечения и его отдаленных результатов у 210 пациентов, которым наряду с тиреоидэктомией выполнено удаление лимфатических узлов центральной зоны шеи (VI группа).

Результаты. Установлено, что папиллярного рака щитовидной железы характерна высокая частота метастазирования в лимфатические узлы шеи. В ходе предоперационного обследования (УЗИ и цитологическое исследование) метастазы выявляются у 23,5 % больных, а при патоморфологическом исследовании удаленной центральной клетчатки шеи – еще у 47,4 %. Поэтому профилактическое удаление лимфатических узлов центральной зоны шеи (VI коллектор) является оправданным. Хотя расширение объема операций у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы за счет удаления кроме щитовидной железы и лимфатических узлов центральной зоны шеи приводит к незначительному увеличению числа осложнений, но в отдаленные сроки (3–5 лет) расширение объема операций не оказывает негативного влияния на показатели физического и психологического компонентов качества жизни.

Выводы. Получение объективной информации о наличии или отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов шеи позволяет обосновать стадийность процесса при папиллярном раке щитовидной железы и сформировать лечебную тактику.

Ключевые слова. Щитовидная железа, папиллярный рак, метастазы, центральная лимфодиссекция.

Objective. To assess the expediency and necessity of implementing the dissection of the central cervical lymph nodes (group VI) in patients with papillary thyroid cancer.

© Александров Ю.К., Дякив А.Д., 2022

тел. +7 905 132 62 21

e-mail: yka2000@mail.ru

[Александров Ю.К. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней; Дякив А.Д. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней].

© Aleksandrov Yu.K., Dyakiv A.D., 2022

tel. +7 905 132 62 21

e-mail: yka2000@mail.ru

[Aleksandrov Yu.K. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases; Dyakiv A.D. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Surgical Diseases].

Materials and methods. The results of preoperative examination, surgical treatment and its follow-up were evaluated in 210 patients, who along with thyroidectomy, underwent dissection of the central cervical lymph nodes (group VI).

Results. It was established that for papillary thyroid cancer, a high frequency of cervical lymph node metastasis is typical. During the preoperative examination, (US and cytological study), metastases were detected in 23.5 % of patients, and while pathomorphological study of the removed central neck cellular tissue – in 47.4 % more. Therefore, preventive dissection of the central cervical lymph nodes (VI group) is worthwhile. Though expansion of the volume of operations in patients with papillary thyroid cancer at the expense of dissecting the central cervical lymph nodes in addition to the thyroid gland, leads to insignificant elevation of the number of complications but in the remote period (3–5 years), volume expansion of operations has no negative impact on the indicators of physical and psychical components of the life quality.

Conclusions. The obtained objective information regarding the presence or absence of metastatic lesion of the cervical lymph nodes permits to ground the process staging in papillary thyroid cancer and form treatment tactics.

Keywords. Thyroid gland, papillary cancer, metastases, central lymphodissection.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечен достоверный рост числа операций по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ) [1]. Число выявленных больных с РЩЖ в мире в 2018 г. составило 570 тыс. человек, у женщин РЩЖ занимает третье место среди злокачественных новообразований всех локализаций с частотой в 5,1 % [2]. Заболеваемость РЩЖ значительно увеличилась с конца XX в. в основном за счет роста папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), наиболее распространенного гистологического типа [3, 4]. По мнению ряда авторов, увеличение выявления ПРЩЖ связано с рядом субъективных и объективных причин, в частности с использованием более совершенных ультразвуковых аппаратов, позволяющих верифицировать РЩЖ малых размеров [5, 6]. Одной из особенностей ПРЩЖ является его достаточно частое метастазирование, преимущественно в шейные лимфоузлы центральной зоны (VI группа) и глубокой яремной зоны (II, III, IV группа) [7]. Подходы к выполнению диссекции лимфатических узлов VI группы шеи (ЦШД) различны. Часть специалистов выполняют лимфодиссекцию лишь при установленном с помощью УЗИ или МСКТ их метастатическом поражении. Другие счита-

ют более оправданным выполнение центральной лимфодиссекции у всех пациентов с ПРЩЖ, мотивируя это частым наличием микрометастазов, которые не диагностируются на этапе предоперационного обследования [8]. Вместе с тем расширение объема операции имеет ряд негативных последствий, в частности увеличение числа осложнений.

Цель исследования – оценить целесообразность и необходимость выполнения диссекции шейных лимфатических узлов центральной зоны (VI группа) у всех пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было когортным, смешанным (ретроспективным и проспективным), нерандомизированным. Выполнено в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (1993), а также декларацией ВМА по проведению биометрических исследований на людях. Проанализированы результаты обследования и лечения 603 больных, которые были оперированы по поводу РЩЖ. Среди них было 560 женщин (92,9 %) и 43 мужчины (7,1 %) в возрасте от 22 до 89 лет

(средний возраст $46,7 \pm 15,1$ г.). Оценивали результаты предоперационного обследования, объем операции и операционные находки, а также данные последующего 5-летнего наблюдения. Критериями включения в исследование были выполненная операция на ЩЖ, патоморфологическое подтверждение наличия ПРЩЖ, комплаентность пациентов, наличие их добровольного согласия на включение в исследование. Критериями исключения были некомплаентность пациентов (отказ от предлагаемой схемы лечения) и отсутствие данных послеоперационного мониторинга. Перед операцией всем пациентам было выполнено УЗИ органов шеи на аппаратах Philips EnVisor, Mindray DC-8 и GE Logiq P9 с использованием линейных датчиков 7,5–12 МГц. При выполнении УЗИ осуществляли оценку и измерения всей ЩЖ и выявленных в ней изменений. Оценку очаговых образований ЩЖ проводили на основании ультразвуковых признаков с градацией по системе TIRADS [9]. При оценке УЗ-изображений лимфатических узлов шеи регистрировали их увеличение, количество, размер, эхогенность, однородность, форму лимфоузла, сохранность ворот. При выявлении узловых образований ЩЖ выполняли их тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАПБ) с последующим цитологическим исследованием. Оценка препаратов проведена по системе Bethesda. При подозрении на метастатический процесс в лимфоузлах шеи выполняли их ТАПБ с цитологическим исследованием и определением уровня тиреоглобулина (ТТ) в смыве из иглы. Патоморфологическое исследование осуществляли в патолого-анатомическом отделении клиники. Удаленные в ходе операций ЩЖ и клетчатку с лимфатическими узлами опускали в 10 % раствор нейтрального формалина. Зафиксированный материал заливали в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином Эрлиха, эози-

ном и пикрофуксином по Ван-Гизону. Для оценки препаратов использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из светооптического микроскопа. Микропрепараты изучали под микроскопом Olympus CX 21 при увеличении $\times 200$ камерой Digital MicroScope Camera Specification MC-DO 48U (E). Помимо оценки морфологической картины проводили морфометрию выявленных измененных лимфатических узлов. Для оценки отдаленных результатов (3–5 лет после операции) использовали критерии, указанные в клинических рекомендациях [10]. Также для оценки отдаленных результатов лечения использовали тест оценки качества жизни (опросник SF36) [11].

Результаты исследования обрабатывали в программе Statistica 10.0. Использовали параметрические методы. Анализ выборки проводился с использованием критерия Шапиро – Уилка, распределение соответствовало гауссовскому (нормальному). Рассчитывали среднее арифметическое значение параметров (M) и стандартное отклонение (m). Достоверность различий средних величин выборок проводили с применением t -критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий частоты осложнений в группах оценивали с помощью критерия χ^2 , Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных 603 пациентов с РЩЖ было установлено, что при патоморфологическом исследовании операционных препаратов ПРЩЖ был выявлен у 541 пациента (89,7 %), у 56 (9,3 %) – фолликулярный РЩЖ, у 6 (1,0 %) – медулярный РЩЖ. В 95,6 % пациенты были оперированы с верифицированным диагнозом РЩЖ на основании данных УЗИ и цитологического исследова-

ния. Таким образом, согласно критериям включения, на первом этапе в исследование планировалось включить 541 пациента с ПРЩЖ. При анализе результатов предоперационного обследования было отмечено, что наиболее достоверными УЗ-признаками, указывающими на вероятность ПРЩЖ, были «высота узла больше ширины», микрокальцинаты, нечеткие границы, размытые контуры, внетиреоидное распространение, хаотичность сосудов в образовании и пониженная эхогенность. Полученные показатели нашли отражение при ранжировании изображений узлов ЩЖ по системе TIRADS. По данным УЗИ у 4 больных было дано заключение TIRADS 2 (0,7%), у 17 – TIRADS 3 (3,1%), у 209 – TIRADS 4 (38,5%), у 311 – TIRADS 5 (57,7%). При цитологическом исследовании у 525 человек (97,0%) получены заключения, свидетельствовавшие об опухолевом процессе (Bethesda IV–VI), у 16 (3,0%) пациентов были даны заключения Bethesda II–III.

Изменения в лимфатических узлах на предоперационном этапе по результатам УЗИ выявлены у 128 пациентов с ПРЩЖ (23,5%). У 68 (12,6%) изменения обнаружены в проекции клетчаточных пространств сосудистых пучков шеи (II, III, IV группа): у 39 (7,2%) – справа, у 20 (3,7%) – слева, у 9 (1,7%) – с обеих сторон. У 22 человек (32,4% от числа пациентов этой группы) из этой группы диагностированы изменения и в VI группе лимфоузлов. Поражение только паратрахеальных лимфатических узлов (VI группа) были найдены у 60 пациентов (11,1%). Основными УЗИ признаками метастазов были шаровидная или неправильная форма, пониженная эхогенность, гетерогенность структуры, размытость и бугристость контура, нарушение дифференцировки (отсутствие ворот) и хаотичность кровотока. Количество обнаруженных лимфоузлов колебалось от одного до 17, в среднем $4,8 \pm 3,4$.

Их диаметр колебался от 7 до 30 мм, в среднем – $13,7 \pm 4,3$ мм.

В ходе операций (127 гемитиреоидэктомий и 414 – тиреоидэктомии) 74 (13,7%) больным с поражением лимфоузлов II, III, IV групп было выполнено фасциально-фуглярное удаление (ФФУ) боковой клетчатки с лимфоузлами. У 68 пациентов они были выявлены до операции, у 6 – в ходе операции, им также выполнено удаление боковой клетчатки с лимфоузлами. Одновременно проводили ЦШД. В этой группе в 82,4% случаев (61 пациент) были выявлены метастазы в VI группе лимфоузлов шеи, что существенно отличалось от данных предоперационного УЗИ ($p < 0,05$).

У 136 пациентов с ПРЩЖ (25,1%) выполнена ЦШД: у 60 человек с изменениями, установленными до операции, и у 76 – профилактическая. При патоморфологическом исследовании у 96 пациентов диагностировано метастатическое поражение лимфоузлов, в том числе в 36 случаях (47,4% от пациентов этой группы) после выполненной профилактической ЦШД.

Таким образом, окончательно в исследование были включены 157 пациентов: 1-я группа – 61 пациент с метастазами во II, III, IV и VI группах лимфоузлов шеи; 2-я группа – 60 пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи VI группы, выявленными до операции; 3-я группа – 36 пациентов, у которых метастазы в лимфоузлах шеи VI группы были выявлены после профилактической ЦШД. При оценке особенностей метастатического поражения лимфоузлов установлено, что число и средние размеры пораженных лимфоузлов имели отличия. Среднее число выявленных метастазов в 1-й группе составило $7,2 \pm 4,1$, во 2-й – $4,2 \pm 2,4$, в 3-й – $3,3 \pm 2,1$ ($p = 0,123$ по отношению у 1-й группе). Средние размеры измененных лимфоузлов также имели отличия: в 1-й группе – $17,2 \pm 5,2$ мм, во 2-й группе – $11,4 \pm 3,1$ мм ($p = 0,021$ по отношению

к 1-й группе), в 3-й – $6,1 \pm 2,3$ мм ($p = 0,009$ по отношению к 1-й группе и $p = 0,002$ по отношению к 2-й группе).

При анализе послеоперационных осложнений отмечено, что частота пареза возвратного гортанного нерва оказалась по абсолютному показателю в 2 раза выше в группе пациентов, которым выполнялась операция с ЦЩД (8; 3,81 %), по сравнению со случаями операций без ЦЩД (4; 1,21 %). Также отмечена более высокая частота гипокальциемии в группе с ЦЩД (11; 5,24 %), чем в группе без ЦЩД (7; 2,11 %), которая купировалась назначением препаратов кальция и витамина D. Отличия между группами больных по осложнениям оказались недостоверными ($p = 0,094$ и $p = 0,242$ соответственно).

В результате проведенного анализа установлено, что истинная частота поражения лимфоузлов VI коллектора шеи при ПРЩЖ значительно превышает показатели дооперационного УЗИ. На основании патоморфологического исследования определяли стадию процесса по TNM и принималось коллегиальное решение о дальнейшем лечении. Все пациенты с выявленными метастазами были направлены на радиойодтерапию и получали супрессивную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

Сложность предоперационной УЗ-верификации лимфоузлов VI коллектора шеи можно объяснить их локализацией позади и ниже щитовидной железы и сложностью визуализации, в отличие от лимфатических узлов других коллекторов, располагающихся преимущественно по ходу крупных сосудов. Дооперационное выявление метастатического поражения лимфоузлов при ПРЩЖ с помощью УЗИ, ТАПБ с цитологическим исследованием и смывом с иглы на тиреоглобулин дает правильный результат лишь в 23,5 %. При выполнении профилактической ЦЩД у пациентов с ПРЩЖ метастатическое

поражение лимфоузлов выявляется еще в 47,4 %, что подтверждает высокую частоту метастазирования при ПРЩЖ [9].

Все пациенты находились под диспансерным наблюдением онкологов по месту жительства. В срок 3–5 лет после операции им были разосланы письма с предложением пройти обследование, которое включало в себя УЗИ, определение уровней тиреоглобулина, ТТГ, свободного тироксина и оценку качества жизни (КЖ) с помощью опросника SF36. На обследование приехали 79 пациентов (35,9 %), в том числе 35 человек с выполненной ЦЩД и 44 – которым ЦЩД не выполнялась.

При оценке анкет были получены результаты в пользу выполнения профилактической ЦЩД. В частности, в течение пяти лет повторно были оперированы по поводу метастазов в лимфоузлы шеи 3 пациента (1,42 %), которым в ходе операции была выполнена ЦЩД. Из числа пациентов, которым ЦЩД не производили, повторные операции были выполнены в 21 случае (6,34 %). Стойкая гипокальциемия через пять лет после ЦЩД сохранилась у 2 пациенток (0,95 %), паралич возвратного нерва – у 4 (1,90 %). При оценке качества жизни существенные отличия в группах с выполненной ЦЩД и без нее не были выявлены. В частности, показатели физического функционирования (ФФ) были $86,8 \pm 13,2$ (группа с ЦЩД) и $88,3 \pm 10,3$ (группа без ЦЩД), показатели ролевого функционирования (РФ) – $81,5 \pm 9,6$ и $82,8 \pm 10,2$ соответственно, показатели интенсивности боли (ТБ) – $87,5 \pm 8,7$ и $87,9 \pm 10,5$, показатели общего здоровья (ОЗ) – $63,0 \pm 9,2$ и $64,3 \pm 7,6$, показатели жизненной активности (ЖС) – $66,8 \pm 8,6$ и $67,6 \pm 9,3$, показатели социального функционирования (СФ) – $74,0 \pm 10,1$ и $78,2 \pm 8,4$, показатели эмоционального состояния (ЭС) – $82,5 \pm 11,2$ и $86,6 \pm 8,8$, показатели психического здоровья (ПЗ) – $64,5 \pm 9,2$ и

65,7 ± 8,7. Как видим, расширение объема операций на щитовидной железе за счет выполнения ЦШД в отдаленные сроки не отражалось на качестве жизни пациентов. Выявлено достоверное снижение показателей психологического компонента здоровья у 17 пациентов, которым в период наблюдения (3–5 лет) были выполнены повторные операции по поводу удаления метастазов в лимфатические узлы шеи: ПЗ – 58,4 ± 6,2 ($p < 0,05$ по отношению к другим пациентам), СФ – 67,2 ± 8,1 ($p < 0,05$), ЖС – 60,6 ± 7,6 ($p > 0,05$) и ЭС – 76,7 ± 7,2. Указанная динамика была связана с «эффектом негативного ожидания» и психологической неустойчивости в связи с выявлением метастазов в лимфоузлы шеи в интервале 6 месяцев – 3 года после операции.

Подходы к выбору оперативного пособия при ПРЩЖ должны учитывать высокую вероятности поражения лимфоузлов VI коллектора шеи. Кроме того, патоморфологическое исследование клетчатки с лимфоузлами VI коллектора шеи позволяет аргументировать стадийность опухолевого роста и обосновать комплекс лечебных мероприятий.

Выводы

1. Для папиллярного рака щитовидной железы характерно частое метастазирование в лимфатические узлы шеи, в частности в зону VI коллектора шеи – 70,6 %.

2. Удаление клетчатки с лимфатическими узлами центральной зоны шеи (VI группа) при папиллярном раке щитовидной железы позволяет аргументировать стадийность опухолевого процесса.

3. Профилактическая диссекция лимфатических узлов центральной зоны шеи (VI группа) не оказывает негативного влияния на качество жизни пациентов в отдаленные сроки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; Apr 5.

2. *Farhad Islami, Elizabeth M Ward, Hyuna Sung, Kathleen A Cronin, Florence K L Tangka, Recinda L Sherman, Jingxuan Zhao, Robert N Anderson, S Jane Henley, K Robin Yabroff, Ahmedin Jemal, Vicki B Benard.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics, JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2021; 113 (12): 1648–1669.

3. *Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M.* Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017; 317 (13): 1338–1348.

4. *James B.C., Mitchell J.M., Jeon H.D., Vasilottos N., Grogan R.H., Aschebrook-Kilfoy B.* An update in international trends in incidence rates of thyroid cancer, 1973–2007. *Cancer Causes Control* 2018; 29 (4–5): 465–473.

5. *Кронотов М.А., Гривачев Е.А., Яковлева Л.П., Ходос А.В., Тугров М.С.* Центральная шейная лимфодиссекция при хирургическом лечении папиллярного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли 2019; 9 (2): 27–34.

6. *Grani G., Sponziello M., Pecce V., Ramundo V., Durante C.* Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (9): 2869–2883.

7. *Kumbhar S.S., O'Malley R.B., Robinson T.J., Maximin S., Lalwani N., Byrd D.R., Wang C.L.* Why Thyroid Surgeons Are Frustrated with Radiologists: Lessons Learned from Pre- and Postoperative US. *Radiographics* 2016; 36 (7): 2141–2153.

8. Di Meo G., Prete F.P., De Luca G.M., Pasculli A., Sgaramella L.I., Minerva F., Logoluso F.A., Calculli G., Gurrado A., Testini M. The Value of Intraoperative Ultrasound in Selective Lateral Cervical Neck Lymphadenectomy for Papillary Thyroid Cancer: A Prospective Pilot Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (11): 2737.

9. Zhong M., Zhang Z., Xiao Y., He Y., Chen Y., Huang W.J., Lu L. The Predictive Value of ACR TI-RADS Classification for Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol.* 2022; 2022: 4412725.

10. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Подвязников С.О., Альмов Ю.В., Поляков А.П., Фадеев В.В., Болотин М.В., Севрюков Ф.Е., Крылов В.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Жаров А.А., Фалалеева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Дифференцированный рак щитовидной железы. Современная онкология 2020; 22 (4): 30–44.

11. Вертянкин С.В., Дубошина Т.Б., Аскеров М.Р., Греков В.В., Турлыкова И.А. Изучение качества жизни у больных с после операции доброкачественной тиреоидной патологией до и после операции. Таврический медико-биологический вестник 2017; 20 (3–2): 60–67.

REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021; 5.

2. Islami F., Ward E.M., Sung H., Cronin K.A., Tangka F., Sherman R.L., Zhao J., Anderson R.N., Henley S.J., Yabroff K.R., Jemal A., Benard V.B. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2021; 113 (12): 1648–1669.

3. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitabara C.M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017; 317 (13): 1338–1348.

4. James B.C., Mitchell J.M., Jeon H.D., Vasilottos N., Grogan R.H., Aschebrook-Kilfoy B. An update in international trends in incidence rates of thyroid cancer, 1973–2007. *Cancer Causes Control* 2018; 29 (4–5): 465–473.

5. Kropotov M.A., Grachev E.A., Yakovleva L.P., Khodos A.V., Tigrov M.S. Central cervical lymphodissection in surgical treatment of papillary thyroid cancer. *Malignant tumors* 2019; 9 (2): 27–34 (in Russian).

6. Grani G., Sponziello M., Pecce V., Ramundo V., Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (9): 2869–2883.

7. Kumbhar S.S., O'Malley R.B., Robinson T.J., Maximin S., Lalwani N., Byrd D.R., Wang C.L. Why Thyroid Surgeons Are Frustrated with Radiologists: Lessons Learned from Pre- and Postoperative US. *Radiographics* 2016; 36 (7): 2141–2153.

8. Di Meo G., Prete F.P., De Luca G.M., Pasculli A., Sgaramella L.I., Minerva F., Logoluso F.A., Calculli G., Gurrado A., Testini M. The Value of Intraoperative Ultrasound in Selective Lateral Cervical Neck Lymphadenectomy for Papillary Thyroid Cancer: A Prospective Pilot Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (11): 2737.

9. Fisenko E.P., Sencha A.N., Katrich A.N., Sych Yu.P., Tsvetkova N.V., Borsukov A.V., Kostromina E.V. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and experimental thyroidology* 2019; 15 (2): 55–63 (in Russian).

10. Bel'tsevich D.G., Mudumov A.M., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O., Mel'nichen-

ko G.A., Kuznetsov N.S., Podvyaznikov S.O., Alymov Y.V., Poliakov A.P., Fadeev V.V., Bolotin M.V., Sevriukov F.E., Krylov V.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Zharov A.A., Falaleeva N.A., Filonenko E.V. Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology* 2020; 22 (4): 30–44 (in Russian).

11. Vertyankin S.V., Duboshina T.B., Askerov M.R., Grekov V.V., Tarlykova I.A. Study on life quality in the patients with benign thyroid pathology prior to and after surgery. *Tauride*

medico-biological Bulletin 2017; 20 (3–2): 60–67 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Александров, Ю.К. Диссекция VI лимфатического коллектора шеи при папиллярном раке щитовидной железы / Ю.К. Александров, А.Д. Дякив // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 33–40. DOI: 10.17816/pmj39533-40

Please cite this article in English as: Aleksandrov Yu.K., Dyakiv A.D. Dissection of the VI cervical lymph collector for papillary thyroid cancer. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 33-40. DOI: 10.17816/pmj39533-40

Научная статья

УДК 616.441-006.6-07-089

DOI: 10.17816/pmj39541-47

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Макаров, И.В. Письменный, В.И. Письменный, Р.А. Галкин, А.А. Рузанова*

Самарский государственный медицинский университет, Россия

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MALIGNANT THYROID NEOPLASMS

I.V. Makarov, I.V. Pismennyi, V. I. Pismennyi, R.A. Galkin, A.A. Ruzanova*

Samara State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализированы диагностика и лечение 50 пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ). Проведена оценка информативности классификации по системам TIRADS и BETESDA в сравнении с окончательным морфологическим исследованием удаленных препаратов щитовидной железы.

Материалы и методы. Пациентов разделили на три группы. В первую группу вошли 32 (64 %) пациента с верифицированным РЩЖ до операции по результатам тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) и подтвержденным диагнозом после операции. Во вторую группу включены 4 (8 %) человека с верифицированным РЩЖ до операции, но отрицательным окончательным морфологическим исследованием. Третью группу составили 14 (28 %) пациентов с не верифицированным РЩЖ до операции, но подтвержденным диагнозом РЩЖ по результатам окончательного морфологического исследования. Для сравнения соответствия системы TIRADS с системой BETESDA использовали индекс Каппа.

Результаты. Полное совпадение (100 %) обнаружено TIRADS 5 и BETESDA 5 с индексом Каппа, равном единице.

© Макаров И.В., Письменный И.В., Письменный В.И., Галкин Р.А., Рузанова А.А., 2022

тел. +7 903 334 22 59

e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

[Макаров И.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института педиатрии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>; Письменный В.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ИПО, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4684-7955>; Письменный И.В. – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9726-1113>; Галкин Р.А. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии Института педиатрии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>; Рузанова А.А. – студентка III курса Института клинической медицины, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1144-6986>].

© Makarov I.V., Pismennyi I.V., Pismennyi V. I., Galkin R.A., Ruzanova A.A., 2022

tel. +7 903 334 22 59

e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

[Makarov I.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>; Pismennyi I.V. – Assistant, Department of Maxillofacial Surgery and Dental Surgery, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4684-7955>; Pismennyi V. I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9726-1113>; Galkin R.A. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>; Ruzanova A.A. – third-year student, Institute of Clinical Medicine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1144-6986>].

Выводы. Сопоставление результатов дооперационного и окончательного морфологического исследования показало, что использование классификаций TIRADS и BETHESDA является информативным методом в диагностике РЩЖ только в 48 % случаев.

Ключевые слова. Рак щитовидной железы, оперативное вмешательство, верификация, папиллярный рак, фолликулярный рак.

Objective. To analyze diagnostics and treatment of 50 patients operated for thyroid cancer (TC), to assess the information content of classification according to the TIRADS and BETHESDA systems in comparison with the final morphological study of the removed thyroid preparations.

Materials and methods. Patients were divided into 3 groups. The first group – 32 (64 %) patients with a verified thyroid cancer before surgery according to the results of fine needle aspiration puncture biopsy and a confirmed diagnosis after surgery. The second group, 4 (8 %) persons, included patients with a verified thyroid cancer before surgery, but a negative final morphological study. The third group, 14 (28 %) patients with an unverified thyroid cancer before surgery, but a confirmed diagnosis of thyroid cancer according to the results of a final morphological study. To compare the compliance of the TIRADS system with the BETHESDA system, the Kappa index was used.

Results. The highest compliance, 100 %, was found between TIRADS 5 and BETHESDA 5, with a Kappa index of 1.

Conclusions. Comparison of the results of preoperative and final morphological studies showed that the use of TIRADS and BETHESDA classifications is an informative method in diagnostics of thyroid cancer only in 48 % of cases.

Keywords. Thyroid cancer, surgery, verification, papillary cancer, follicular cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Патология щитовидной железы (ЩЖ) стоит на втором месте после сахарного диабета среди всех заболеваний эндокринной системы. Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1 % среди всех злокачественных новообразований (ЗНО), чаще встречается у женщин в возрастной категории от 45 до 70 лет [1, 2]. В структуре ЗНО женского населения России в 2020 г. рак щитовидной железы составили 3,1 % [2, 3]. Прирост заболеваемости в России ЗНО щитовидной железы с 2010 по 2020 г. составил 43,97 % (с 8879 до 11428 соответственно) [4–6]. В абсолютных цифрах в Самарской области в 2010 г. выявлено 200 случаев, в 2020 – 310. При этом основная проблема возникает при верификации узловых образований ЩЖ, которые выявляются у 4–8 % населения [7]. Ультразвуковое исследование ЩЖ в сочетании с тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией (ТАПБ) служат единственно достоверными доступными методами дооперационной диагностики узловой патологии ЩЖ [8, 9, 10, 11, 12].

Применяемые в настоящее время молекулярно-генетические методы, в соответствии с рекомендациями МЗ РФ по диагностике и лечению ЗНО щитовидной железы, используются только для определения стратификации риска при плановом морфологическом исследовании [1, 2].

Проблемам дооперационной диагностики и тактике хирургического лечения злокачественных новообразований ЩЖ и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – оценить точность предоперационной диагностики рака щитовидной железы, изучить результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка результатов хирургического лечения 50 пациентов с раком щитовидной железы. Женщин было 46 (92 %), мужчин – 4 (8 %). Их возраст колебался от 19

до 72 лет. У 41 женщины и 4 мужчин (90 %) пациентов был диагностирован папиллярный рак ЩЖ, у 4 (8 %) женщин – фолликулярный и у одной женщины (2 %) – медулярный рак ЩЖ (табл. 1).

По системе TNM [13] с учетом динамического наблюдения в группе низкого риска (T1N0M0 – солитарная опухоль размером менее 2 см, без признаков экстрагитреоидного распространения) с папиллярным РЩЖ было 19 (38 %) пациентов, с фолликулярным – 2 (4 %). В группе промежуточного риска (T2N0M0 или с первично-множественным РЩЖ – T1N0M0) с папиллярным РЩЖ наблюдали 14 (28 %) пациентов, с фолликулярным – 2 (4 %); с медулярным – одного (2 %). В группе высокого риска (пациенты с любой опухолью T3,T4,N1 или M1, персистенцией рака щитовидной железы, пациенты после паллиативных операций) было 12 (24 %) больных папиллярным РЩЖ.

Из 45 пациентов с папиллярным раком ЩЖ у 12 (26,7 %) диагностировали I стадию, у 19 (42,2 %) – II стадию, III стадию – у 12 (26,7 %), у 2 (4,4 %) – IV стадию рака. У двух пациентов с фолликулярным раком ЩЖ (50 %) обнаружена I стадия и еще у 2 (50 %) – II стадия. У пациента с медулярным раком диагностирована II стадия.

Тиреоидэктомия (ТЭ) выполнена 16 (32 %) женщинам, у 14 (28 %) из них по поводу папиллярного рака ЩЖ и у двух (4 %) по поводу фолликулярного рака. Гемитиреоидэктомия (ГТЭ) осуществлена 27 (54 %) пациентам, из них с папиллярным раком – 21 женщине и трем мужчинам (48 %), 2 (4 %)

женщинам с фолликулярным раком и одной женщине (2 %) с медулярным раком. Тиреоидэктомия с лимфодиссекцией произведена 6 (12 %) женщинам с папиллярным раком ЩЖ, а гемитиреоидэктомия с лимфодиссекцией – одному (2 %) мужчине также по поводу папиллярного РЩЖ. Послеоперационная радиойодтерапия (РЙТ) назначена трем (6 %) пациентам.

Всем пациентам до оперативного вмешательства выполняли УЗИ щитовидной железы с ТАПБ. Результаты исследования были оценены с помощью систем оценки TIRADS и BETESDA в сравнении с окончательным морфологическим исследованием удаленных препаратов ЩЖ.

Пациентов разделили на три группы. В первую группу вошли 32 (64 %) пациента с верифицированным РЩЖ до операции по результатам тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) и подтвержденным диагнозом после операции. Во вторую группу включены 4 (8 %) человека с верифицированным РЩЖ до операции, но отрицательным окончательным морфологическим исследованием. Третью группу составили 14 (28 %) пациентов с не верифицированным РЩЖ до операции, но подтвержденным диагнозом РЩЖ по результатам окончательного морфологического исследования. При гистологическом исследовании в третьей группе у 12 (24 %) был выявлен папиллярный рак (один мужчина и 11 женщин), у одной женщины (2 %) фолликулярный РЩЖ и еще у одной пациентки (2 %) медулярный рак (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных по нозологии

Формы рака ЩЖ	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Статистическая значимость отличий	Итого, абс. (%)
Папиллярный рак	4 (8)	41 (82)	$p = 0,89$	45 (90)
Фолликулярный рак	–	4 (8)	$p = 0,385; \chi^2 = 1$	4 (8)
Медулярный рак	–	1 (2)	$p = 0,237$	1 (2)
Итого	4 (8)	46 (92)	$p = 0,1; \chi^2 = 0,242$	50 (100)

Примечание: χ^2 – критерий Пирсона, p – вероятность статистических различий между группами.

Распределение пациентов по нозологии

Группа	Папиллярный рак		Фолликулярный рак	Медулярный рак	Итого абс. (%)
	Мужчины абс. (%)	Женщины абс. (%)	Женщины абс. (%)	Женщины абс. (%)	
Первая	3 (6)	27 (54)	2 (4)	–	32 (64)
Вторая	–	3 (6)	1 (2)	–	4 (8)
Третья	1 (2)	11 (22)	1 (2)	1 (2)	14 (28)
Итого	4 (8)	41 (82)	4 (8)	1 (2)	50 (100)

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft® Excel® 2016 MSO (лицензия № 00339-10000-00000-AA896). Оценку нужного количества наблюдений в работе выполняли при 95%-ном уровне достоверности. При вероятности случайности «р» меньше 5 % (< 0,05) результаты считались значимыми. Степени согласования между результатами двух диагностических явлений оценивали с помощью индекса Каппа Коэна (к). При Каппа 0.00 степень согласия оценивали как крайне слабую, а при Каппа 0.81–1.00 – степень согласия практически полная. Промежуточное значение занимают степени согласия – незначительная, слабая, умеренная и значительная.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ результатов исследования по системе TIRADS и BETESDA в сравниваемых группах. Только 7 (14 %) пациентов по классификации TIRADS соответствовали риску малигнизации более 80 % (TIRADS 5), ещё 27 (54 %) – риску злокаче-

ственного новообразования от 10 до 80 % (TIRADS 4). Из них 24 (70,6 %) пациента входили в первую группу, 2 (5,88 %) – во вторую и 5 (13,5 %) – в третью (табл. 3).

По результатам цитологического исследования тонкоигольных биоптатов ЩЖ только 7 (14 %) пациентов соответствовали Bethesda V – риск ЗНО 60–75 % и 17 (34 %) Bethesda VI – риск РЩЖ 97–99 %. Из них 31 (83,8 %) пациент входил в первую группу, один (2,7 %) – во вторую и 8 (23,5 %) – в третью (табл. 4).

Для сравнения соответствия систем TIRADS и BETESDA в оценке злокачественности узла щитовидной железы проведено их сопоставление с использованием индекса Каппа. За сравнение взяли два показателя, первым из которых служил низкая частота сопоставления – TIRADS 3 – 12/50 против BETESDA 3 – 8/50. Вторым был показатель высокой частоты сопоставления – TIRADS 5 – 7/50 против BETESDA 5 – 7/50. Наибольшее соответствие обнаружено между TIRADS 5 и BETESDA 5, наблюдаемое согласие составило 100 % с индексом Каппа, равным единице, что подтверждает полную степень согласия между значениями TIRADS и BETESDA.

Результаты УЗИ щитовидной железы

Классификация TIRADS	Папиллярный рак		Фолликулярный рак	Медулярный рак	Итого абс. (%)
	Мужчины абс. (%)	Женщины абс. (%)	Женщины абс. (%)	Женщины абс. (%)	
TIRADS 2	1 (2)	2 (4)	1 (2)	–	4 (8)
TIRADS 3	1 (2)	11 (22)	–	–	12 (24)
TIRADS 4A	1 (2)	15 (30)	2 (4)	1 (2)	19 (38)
TIRADS 4B	1 (2)	7 (14)	–	–	8 (16)
TIRADS 5	–	6 (12)	1 (2)	–	7 (14)
Итого	4 (8)	41 (82)	4 (8)	1 (2)	50 (100)

Таблица 4

Результаты цитологического исследования ТАПБ щитовидной железы

Группа пациентов	Папиллярный рак		Фолликулярный рак	Медулярный рак	Итого абс. (%)
	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	
Bethesda II	1 (2)	4 (8)	–	–	5 (10)
Bethesda III	–	5 (10)	2 (4)	1 (2)	8 (16)
Bethesda IV	1 (2)	11 (22)	1 (2)	–	13 (26)
Bethesda V	–	7 (14)	–	–	7 (14)
Bethesda VI	2 (4)	14 (28)	1 (2)	–	17 (34)
Итого	4 (8)	41 (82)	4 (8)	1 (2)	50 (100)

Одним из основных показателей успеха лечения пациентов с РЩЖ является ранняя диагностика и своевременное выполненное адекватного оперативного вмешательства. Проведена оценка рисков злокачественности узлов ЩЖ с помощью использования систем TIRADS и BETESDA в сравнении с окончательным морфологическим исследованием. Точность постановки диагноза при использовании системы TIRADS, если оценить градацию TIRADS 5, соответствовала 14 %, а в сумме с TIRADS 4 – 68 %. Классификация BETESDA (V–VI) показала, что только 48 % результатов свидетельствовали о возможном наличии РЩЖ. Соответственно 32 % исследований по системе TIRADS и 52 % по системе BETESDA не позволяли до операции верифицировать РЩЖ. Процент ложноположительных результатов в постановке диагноза РЩЖ составил 8 % (4), ложноотрицательных – 28 % (14).

Хотя все оперативные вмешательства были выполнены исходя из онкологической настороженности и существующих стандартов оказания хирургической помощи при узловых формах заболеваний ЩЖ, оценка результатов дооперационной диагностики, проведенной даже на такой небольшой выборке пациентов, свидетельствует, что необходим поиск и внедрение более точных методов дооперационной верификации РЩЖ, одним из которых может стать молекулярно-генетическое исследование, что весьма актуально.

Выводы

Цитологическое исследование тонкоигольных биоптатов ЩЖ с оценкой по системе BETESDA и ультразвуковое исследование по системе TIRADS не позволяют достоверно диагностировать наличие или отсутствие у пациента РЩЖ до хирургического вмешательства. Наибольшее соответствие систем TIRADS и BETESDA (100 %) обнаружено при TIRADS 5 и BETESDA 5 с индексом Каппа, равным единице. Сопоставление результатов этих исследований позволяет достоверно обнаружить карциномы ЩЖ в 48 % случаев. Проведение и внедрение молекулярно-генетического тестирования может стать существенным дополнением в дооперационной верификации РЩЖ.

Библиографический список

1. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволатов Д.С., Симонова М.С. Молекулярно-генетические исследования в хирургии щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (2): 118–126.
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Эндокринная хирургия 2017; 1 (11): 6–27.
3. Маллика У.К., Хармера К., Маззаферри Э.Л., Кендалл-Тейлор П. Тактика лечения

щитовидной железы. Междисциплинарная концепция 2022; 15: 175–203.

4. Решетов И.В., Романчишен А.Ф., Гостимский А.В. Рак щитовидной железы. М. 2020; 55.

5. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2017; 33: 151.

6. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Часть 2. СПб.: КОСТА 2015; 248.

7. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Ильина Т.Е., Буторин А.С. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых новообразований щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (2): 150–155.

8. Ушаков А.В. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы по ACR TI-RADS. Атлас-Руководство. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова 2020; 216.

9. 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.

10. Sanabria A., Kowalski L.P., Shab 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.

11. Cibas E., Alis S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27 (11): 1341–1346.

12. Titov S., Kozorezova., Demenkov P. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 237.

13. Классификация опухолей TNM. Том III. Новообразования из кроветворной и лимфоидной ткани. Саркомы. Проценко Д.Д. Практическая медицина. М. 2022; 262.

REFERENCES

1. Molecular genetic studies in thyroid surgery. *Tauride medico-biological Bulletin* 2021; 24 (2): 118–126 (in Russian).

2. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., etc. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults. *Endocrine surgery* 2017; 1 (11): 6–27 (in Russian).

3. Mallika U.K., Harmera K., Mazzaferry E.L., Kendall-Taylor P. Tactics of thyroid gland treatment. *Interdisciplinary concept* 2022; 15: 175–203 (in Russian).

4. Reshetov I.V., Romanchishen A.F., Gostimsky A.V. Thyroid cancer. Moscow 2020; 55 (in Russian).

5. Kaprin A.D., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia 2017; 33: 151 (in Russian).

6. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Part 2. St. Petersburg: COSTA 2015; 248 (in Russian).

7. Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Ilyina T.E., Butorin A.S. Current trends, paradigms and misconceptions in the diagnosis and treatment of nodular neoplasms of the thyroid gland. *Tauride medico-biological Bulletin* 2021; 24 (2): 150–155 (in Russian).

8. Ushakov A.V. Ultrasound diagnosis of thyroid cancer by ACR TI-RADS. Atlas-Guide. Moscow: Clinic of Dr. A.V. Ushakov 2020; 216 (in Russian).

9. Abdrasbitova A.T., Panova T.N., Dyakova O.N., Dzhuvalyakov S.G., Teply D.L. Appro-

aches to early diagnosis of thyroid cancer. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2018; 25 (3): 139–148 (in Russian).

10. *Sanabria A., Kowalski L.P., Shab 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.

11. *Cibas E., Alis S.* The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27 (11): 1341–1346.

12. *Titov S., Kozorezova., Demenkov P.* Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 237.

13. Classification of TNM tumors. Volume III. Neoplasms from hematopoietic and lymphoid tissue. Sarcomas. Protsenko D.D. Practical medicine. Moscow 2022; 262 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности диагностики и лечения злокачественных новообразований щитовидной железы / И.В. Макаров, И.В. Письменный, В.И. Письменный, Р.А. Галкин, А.А. Рузанова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 41–47. DOI: 10.17816/pmj39541-47

Please cite this article in English as: Makarov I.V., Pismennyi I.V., Pismennyi V. I., Galkin R.A., Ruzanova A.A. Features of diagnostics and treatment of malignant thyroid neoplasms. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 41-47. DOI: 10.17816/pmj39541-47

Научная статья

УДК 616.45

DOI: 10.17816/pmj39548-57

ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КЛИНИЦИСТА

Т.Р. Чжен^{1}, Т.П. Киселева^{1,2}*

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

² Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург, Россия

HORMONE-INACTIVE ADRENAL TUMORS IN CLINICIAN'S PRACTICE

T.R. Chzhen^{1}, T.P. Kiseleva^{1,2}*

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg,

² City Clinical Hospital № 40, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучить клиническую картину, потенциал злокачественности гормонально-неактивных образований надпочечников (ГНОН) по КТ, сопоставить с описанием их гистологического заключения для определения наиболее значимых клинико-диагностических признаков ГНОН.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены истории болезни 65 прооперированных пациентов с ГНОН, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении и 52 амбулаторных карт неоперированных пациентов с ГНОН, наблюдающихся в поликлинике многопрофильной больницы г. Екатеринбурга Свердловской области. Всем пациентам проводили: анкетирование, антропометрию, биохимическое исследование крови, исследование уровня надпочечниковых гормонов, КТ надпочечников, фиброгастроуденоскопию.

Результаты. Женщин – 47 (72,3 %) и 44 (84,6 %), что значительно больше по сравнению с мужчинами – 18 (27,7 %) и 8 (15,4 %), одинаковая частота локализации ГНОН в правом – 26 (40 %) и левом – 28 (43,1 %) надпочечнике в группе оперированных, локализация ГНОН в левом надпочечнике – 25 (48,1 %) – выше по сравнению с правым надпочечником – 14 (26,9 %) – в группе неоперированных. Размер ГНОН по КТ 5,4 [4,6–7,6] см против 1,95 [1,3–2,4] см, $p < 0,001$, КТ-плотность в нативную фазу (НФ) 14 [8–27] единиц Хаунсфилда (НУ) против 4 [–13,5–10,5] НУ, $p < 0,001$, в группе оперированных были значимо выше по сравнению с группой неоперированных. Уровень утреннего кортизола 442 [290–588] нмоль/л против 285 [181–450] нмоль/л, $p = 0,013$, возраст пациентов – 68,5 [60–71] г. про-

© Чжен Т.Р., Киселева Т.П., 2022

тел. +7 912 267 68 47

e-mail: doctortrtr@mail.ru

[Чжен Т.Р. (*контактное лицо) – ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-0417-8941, eLibrary SPIN: 2299-4784; Киселева Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-0425-6567, eLibrary SPIN: 3072-5384].

© Chzhen T.R., Kiseleva T.P., 2022

tel. +7 912 267-68-47

e-mail: doctortrtr@mail.ru

[Chzhen T.R. (*contact person) – Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, ORCID: 0000-0003-0417-8941, eLibrary SPIN: 2299-4784; Kiseleva T.P. – MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, ORCID: 0000-0003-0425-6567, eLibrary SPIN: 3072-5384].

тив 47 [35–58] лет, $p < 0,001$, период наблюдения – 85 [43–113,25] месяцев против 10 [6–28] месяцев, $p < 0,001$, в группе неоперированных.

Корреляционный анализ показал слабую по шкале Чеддока связь между размером ГНОН и КТ-плотностью в нативную фазу. При увеличении размера ГНОН на 1 см следует ожидать увеличение КТ-плотности ГНОН на 1,857 HU ($p = 0,036$). По результатам сравнительного анализа клинических проявлений автономной секреции кортизола: артериальной гипертензии, ожирения в группах неоперированных и оперированных пациентов с ГНОН были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p = 0,002$ соответственно).

Выводы. Для определения показаний к адrenaлэктомии следует учитывать размер ГНОН в сочетании с КТ-плотностью в НФ. При увеличении размера ГНОН на 1 см следует ожидать увеличение КТ-плотности в НФ на 1,857 HU. Целесообразно контролировать КТ-фенотип ГНОН у неоперированных амбулаторных пациентов для определения потенциала злокачественности ГНОН и своевременного хирургического лечения.

Ключевые слова. Инциденталома надпочечника, гормонально-неактивные образования надпочечников.

Objective. To study the clinical picture, malignancy potential of hormone-inactive adrenal tumors (HIAT) by the results of computed tomography (CT) to identify the most significant clinical and diagnostic signs.

Materials and methods. Case histories of 65 patients operated for HIAT (group 1) and 52 ambulatory records of HIAT patients (group 2) observed in the polyclinic were retrospectively studied. All patients underwent survey, antropometry, biochemical blood analysis, adrenal hormone level, CT of adrenal glands.

Results. The operated patients in 81.6 % of cases were under sixty, nonoperated – in 73 % of cases over sixty. The size of tumor in patients of group 1 in 84.7 % exceeded 4 cm, in group 2 – in 98.1 % was less than 4 cm. HIAT size, CT-density in NF were significantly lower ($p = 0,000$ and $p = 0,000$, respectively), but the level of morning cortisol, observation period and age were significantly higher in the group of nonoperated patients. ($p = 0,013$, $p = 0,000$ and $p = 0,000$, respectively). According to the results of comparative analysis of the clinical manifestations of the autonomous cortisol secretion (arterial hypertension, obesity) in the groups of nonoperated and operated patients with HIAT, statistically significant differences were established ($p = 0,000$, $p = 0,002$ respectively). In group 1, stage 2 AH was diagnosed more often and obesity – rarely. No statistically significant differences were detected in the analysis of carbohydrate metabolism disorders, osteoporosis, dyslipidemia ($p = 0,531$, $p = 0,322$, $p = 0,105$). Correlation analysis of HIAT size with the period of dynamic observation and CT-density in NF showed a negative notable ($p = -0,606$, $p = 0,000$) and a positive moderate ($p = 0,391$, $p = 0,036$) (respectively) tightness of links by Chaddock scale. In case of a 1 cm increase in HIAT size, CT-density in NF is expected to rise by 1,857 HU.

Conclusions. 1. To determine the indications to adrenalectomy, it is necessary to take into account the size and native density of the adrenal tumor by the results of computed tomography as well as clinical and laboratory data. With the values of HIAT size ≥ 4.0 cm in combination with CT-density in NF ≥ 12 HU, adrenalectomy is recommended. 2. In case of a 1 cm increase in HIAT size, rise in CT-density by 1,857 HU is expected. It is worthwhile to control CT-phenotype of HIAT in nonoperated ambulatory patients to determine the malignancy potential of HIAT and up-to-date surgical treatment.

Keywords. Adrenal incidentaloma, hormonal-inactive adrenal tumors.

ВВЕДЕНИЕ

Объемные образования надпочечников длительное время считались редкими заболеваниями. В связи с широким внедрением в амбулаторную клиническую практику таких методов диагностики, как ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ), компь-

ютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), значительно увеличилась частота выявления образований, которые ранее диагностировали на поздних стадиях. Термин «инциденталома надпочечника» (ИН) (от лат. *incidens* или англ. *incident* – случай, случайность, побочное обстоятельство) является собирательным, включающим

разнообразную по морфологии группу образований более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [1]. По данным сводной аутопсийной статистики, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6 % [2, 3]. По данным КТ «случайные» образования надпочечника выявляются приблизительно у 4 % обследованных пациентов [4, 5]. В возрасте пациентов до 30 лет ИН встречается приблизительно у 0,2 % обследованных, в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7 % [6]. При этом ГНОН по данным литературы занимают подавляющее большинство среди всех ИН – 60–65 % [1, 2].

Морфологическая диагностика опухолей надпочечников достаточно сложна. Среди всех ИН первое место по частоте обнаружения занимают светлоклеточные аденомы надпочечника, наиболее редко – адренокортикальный рак (2 %) [7]. Правильная верификация этих опухолей имеет особое значение при оценке клинического течения и прогноза болезни.

Трудности практического подхода врачей амбулаторного звена в отношении пациентов с ИН, число которых постоянно растёт, обуславливают актуальность нашего исследования.

Цель исследования – изучить клиническую картину, потенциал злокачественности гормонально-неактивных образований надпочечников (ГНОН) по КТ, сопоставить с описанием их гистологического заключения для определения наиболее значимых клинико-диагностических признаков ГНОН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проведен сравнительный анализ 65 прооперированных историй болезни пациентов с ГНОН, находившихся на стационарном лечении в хирургическом

отделении, и 52 амбулаторных карт неоперированных пациентов с ГНОН, наблюдающихся в поликлинике многопрофильной больницы г. Екатеринбурга Свердловской области. Последовательность диагностики включала следующие этапы: 1 – оценка анамнеза и жалоб, первичный клинический осмотр, определение наличия «онкологического анамнеза», наследственности по заболеваниям эндокринной системы; 2 – лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, определение содержания электролитов, определение уровня гормонов: утреннего кортизола крови, суточной экскреции кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с), альдостерона крови при высоком АД, общих и свободных метанефринов (МН) и общих и свободных норметанефринов (НМ) в суточной моче.

Сбор мочи для исследования экскреции катехоламинов проводили с консервантом, начиная со второй порции мочи в первый день и заканчивая первой утренней порцией следующего дня.

Гормональные исследования выполнены как в клинко-диагностической лаборатории городской клинической больницы № 40, так и в лабораториях различных медицинских учреждениях. Методы исследования гормонов на базе ГКБ № 40: утренний кортизол плазмы, ДГЭА-с – иммуноферментный анализ (ИФА) Access2 (Beckman Coulter США); альдостерон – ИФА, анализатор Cobas компания Roche (Швейцария), экскреция МН, НМ в суточной моче – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия), лаборатория «Хеликс».

Образования надпочечников были выявлены случайно методом КТ на следующих компьютерных томографах: Toshiba Aquilion 32 с контрастным усилением ультравистом

370 (городская клиническая больница № 40), Philips Brilliance 64 с использованием контрастного вещества омнипак-350 (Свердловская областная клиническая больница № 1) и Siemens Somatom Emotion 6 (Свердловская областная клиническая больница № 2). У всех оперированных пациентов диагноз подтвержден гистологическим исследованием. Пациентам с диагнозом ГНОН обоих надпочечников в случае оперативного вмешательства лапароскопическая адреналэктомия проведена со стороны большего по размеру образования.

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет. Критерии исключения: пациенты с манифестным синдромом Кушинга и АКГГ-зависимым гиперкортицизмом; высоким уровнем свободных МН и НМ в суточной моче; высоким уровнем альдостерона, артериальной гипертонией (АГ) и необъяснимой гипокалиемией; высоким уровнем половых гормонов и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови и образованиями надпочечников, выявленными при их визуализации в рамках обследования злокачественных опухолей вне надпочечниковой локализации.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Для сравнительного анализа двух групп по количественному показателю использован U -критерий Манна – Уитни, сравнение трех и более групп – Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – Данна с поправкой Холма. Прогностическая модель разработана с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнены с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Направление и

теснота корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Точку cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Диагностическую информативность оценивали при помощи вычисления площади (AUC) под ROC-кривой с 95%-ным ДИ. Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика оперированных и неоперированных пациентов с ГНОН представлена в табл. 1.

Женщин в обеих группах было больше, чем мужчин (см. табл. 1). Обнаружена одинаковая частота локализации ГНОН в правом – 26 (40 %) и левом – 28 (43,1 %) надпочечниках в группе оперированных. Среди неоперированных превалировала локализация ГНОН в левом надпочечнике (48,1 %) по сравнению с правым надпочечником (26,9 %). Основную возрастную группу составили пациенты в возрасте 50–60 лет против 60–70 лет, размер ГНОН > 4–6 см против ≤ 4 см в группе оперированных и неоперированных пациентов соответственно.

Сравнительный анализ в группах неоперированных и оперированных пациентов показал, что размер ГНОН, КТ-плотность в НФ были значимо ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), а уровень утреннего кортизола, период наблюдения и возраст значимо больше в группе неоперированных ($p = 0,013$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников [2] КТ-фенотип ГНОН в группе неоперированных – доброкачественный, КТ-фенотип ГНОН в группе оперированных – злокачественный (табл. 2).

Таблица 1

Общая характеристика оперированных и неоперированных пациентов с ГНОН

Показатель	Категория	Оперированные		Неоперированные	
		абс.	%	абс.	%
		65	100	52	100
Пол	Женщины	47	72,3	44	84,6
	Мужчины	18	27,7	8	15,4
Локализация ГНОН	ГНОН ПН	26	40	14	26,9
	ГНОН ЛН	28	43,1	25	48,1
	ГНОН обоих надпочечников	11	16,9	13	25,0
Возрастные группы, лет	До 30	9	13,8	1	1,9
	30–40	15	23,1	–	–
	40–50	12	18,5	4	7,7
	50–60	17	26,2	9	17,3
	60–70	9	13,8	23	44,2
	Старше 70	3	4,6	15	28,8
Размер ГНОН по группам, см	≤ 4	10	15,4	51	98,1
	>4–6	30	46,2	1	1,9
	>6	25	38,5	–	–

Таблица 2

Сравнительный анализ КТ-фенотипа ГНОН и утреннего кортизола крови в группах неоперированных и оперированных пациентов с ГНОН

Показатель	Метод лечения	Me	$Q_1 - Q_3$	<i>n</i>	<i>p</i>
Размер ГНОН, см	Неоперированные	1,95	1,3 – 2,4	52	<0,001
	Оперированные	5,4	4,6 – 7,6	65	
КТ-плотность ГНОН, HU	Неоперированные	4,0	–13,5 – 10,5	52	<0,001
	Оперированные	14,0	8,0 – 27,0	65	
Утренний кортизол крови, нмоль/л	Неоперированные	442	290 – 588	52	0,013
	Оперированные	285	181 – 450	65	
Период наблюдения, мес.	Неоперированные	85,0	43,0 – 113,25	52	<0,001
	Оперированные	10,0	6,0 – 28,0	65	
Возраст, лет	Неоперированные	68,5	60,0 – 71,0	52	<0,001
	Оперированные	47,0	35,0 – 58,0	65	

По результатам анализа описаний гистологического заключения удаленных ГНОН наиболее часто встречается аденома: светлоклеточная – 44,6 % ($n = 29$), смешанноклеточная аденома – 23,1 % ($n = 15$), аденома с клеточно-ядерным полиморфизмом – 7,7 % ($n = 5$), потом кисты надпочечников – 20 % ($n = 13$), реже феохромоцитомы (ФХЦ) – 4,6 % ($n = 3$). Одним из основных критериев злокачественности опухоли является нали-

чие «светлых» клеток. Однако субъективность в оценке признаков не дает в полной мере достоверно оценить потенциал злокачественности. Все светлоклеточные аденомы имели низкую КТ-плотность в НФ. В отношении кист надпочечников стандартный подход к КТ-диагностике злокачественного потенциала не может быть применен в полном объеме [4]. Кисты были больших размеров, в среднем 8,1 [7,0–9,0] см и высокой

КТ-плотностью в НФ, что не давало 100%-ной вероятности того, что у них отсутствует злокачественный потенциал. Содержимое кист было, как правило, представлено мутной густоватой жидкостью коричневого цвета. Каких-либо патоморфологических признаков малигнизации кистозных образований ни в одном случае выявлено не было. У всех оперированных пациентов КТ-фенотип ГНОН был неопределенный или злокачественный (табл. 3).

Для определения показаний к адреналэктомии по КТ-фенотипу был применен метод ROC-анализа. Точка cut-off определялась по наивысшему значению индекса Юдена: для размера ГНОН cut-off = 4,0 см (AUC составила $0,975 \pm 0,014$ с 95 % ДИ: 0,948 – 1,0) ($p < 0,001$), для КТ-плотности в НФ cut-off = 12 НУ (AUC составила $0,747 \pm 0,061$ с 95 % ДИ: 0,627–0,867) ($p < 0,001$). При значениях размера ГНОН $\geq 4,0$ см в сочетании с КТ-плотностью в НФ ≥ 12 НУ рекомендуется адреналэктомия. Только размер ГНОН не может быть показанием к оперативному лечению. Все светлоклеточные аденомы имели низкую КТ-плотность в НФ, что обосновывает тактику лечения – наблюдение.

Корреляционный анализ размера ГНОН с периодом наблюдения и КТ-плотностью в НФ показал отрицательную заметную ($p = -0,606$, $p < 0,001$) и положительную умеренную ($p = 0,391$, $p = 0,036$) соответственно тесноту связи по шкале

Чеддока. Наблюдаемая зависимость КТ-плотности в НФ от размера ГНОН описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{КТ-плотность в НФ}} = 1,857 \cdot X_{\text{Размер ГНОН}} - 0,163$, где $Y_{\text{КТ-плотность в НФ}}$ – КТ-плотность в НФ (НУ), $X_{\text{Размер ГНОН}}$ – размер ГНОН (см). При увеличении размера ГНОН на 1 см следует ожидать увеличения КТ-плотности в НФ на 1,857 НУ. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 6,9 % факторов, оказывающих влияние на значение КТ-плотность в НФ.

При анализе клинических проявлений автономной секреции кортизола (АГ и ожирения) в группах неоперированных и оперированных пациентов с ГНОН были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p = 0,002$ соответственно) (точный критерий Фишера для многопольных таблиц, критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц). При анализе нарушений углеводного обмена, остеопороза, дислипидемии в группах неоперированных и оперированных пациентов с ГНОН нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,531$, $p = 0,322$, $p = 0,105$) (табл. 4).

Шансы наличия ожирения в группе оперированных были ниже в 4,09 раза, по сравнению с группой неоперированных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,24; 95 % ДИ: 0,1 – 0,6, $p = 0,002$).

Таблица 3

Описание гистологического заключения удаленных ГНОН по КТ-фенотипу

Описание гистологического заключения	КТ-плотность в НФ, НУ (Me, Q_1 – Q_3)	Размер ГНОН, см (Me, Q_1 – Q_3)	КТ-фенотип	Абс.	%
Светлоклеточная аденома	4,5 [-9,0 – 12,0]	5 [4,0 – 6,1]	Неопределенный	29	44,6
Смешанноклеточная аденома	20,0 [15,0 – 29,0]	5,5 [4,0 – 6,0]	Злокачественный	15	23,1
ФХЦ	28,0 [24,5 – 36,5]	5,2 [5,2 – 7,3]	Злокачественный	3	4,6
Киста надпочечника	14,0 [10,0 – 17,0]	8,1 [7,0 – 9,0]	Злокачественный	13	20,0
Аденома с клеточно-ядерным полиморфизмом	32 [30,5 – 40,5]	5,0 [4,7 – 5,4]	Злокачественный	5	7,7

Сравнительный анализ клинических проявлений автономной секреции кортизола в группах неоперированных и оперированных пациентов с ГНОН

Показатель	Характеристика	Метод лечения		p
		неоперированные, абс. (%)	оперированные, абс. (%)	
АГ	АГ I степени	17 (60,71)	5 (14,71)	<0,001
	АГ II степени	8 (28,57)	24 (70,59)	
	АГ III степени	3 (10,71)	5 (14,71)	
Углеводный обмен	НГН	6 (28,57)	3 (25)	0,531
	НТГ	3 (14,29)	4 (33,33)	
	СД2	12 (57,14)	5 (41,67)	
Остеопороз	Отсутствие остеопороза	49 (94,23)	64 (98,46)	0,322
	Наличие остеопороза	3 (5,77)	1 (1,54)	
Ожирение	Отсутствие ожирения	11 (35,48)	45 (69,23)	0,002
	Наличие ожирения	20 (64,52)	20 (30,77)	
Дислипидемия	Норма	12 (36,36)	16 (57,14)	0,105
	Дислипидемия	21 (63,64)	12 (42,86)	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, НГН – нарушение гликемии натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

По данным литературы на сегодняшний день существует большое количество рекомендаций по лечению случайно обнаруженных образований надпочечника [2, 4, 8]. Однако из-за ретроспективного дизайна большинства исследований, малого количества включенных в исследования пациентов и неадекватного наблюдения часть вопросов остаются открытыми. В частности, ведение пациентов с ГНОН и с минимальной секрецией кортизола [9, 10], неопределенными характеристиками по данным КТ и наличием сопутствующих заболеваний [11, 12].

Результаты нашего исследования согласуются с результатами других исследований, продемонстрировавших, что в случае отсутствия гормональной активности и размера опухоли < 4 см адекватным методом лечения является наблюдение [13–15]. По данным исследований диапазон КТ-плотности в НФ варьируется в пределах 5–10 HU, выше которой КТ-фенотип опухоли оценивают как неопределенный и/или злокачественный [11, 16]. Результаты иссле-

дования A. Stadler et al. продемонстрировали, что могут быть существенные расхождения в значениях HU (до 12 HU) при оценке КТ-плотности образований надпочечников [17]. Несмотря на то что измерение КТ-плотности в НФ образований надпочечников в большинстве случаев дает возможность дифференцировать опухоли, использование порогового значения не может считаться универсальным и влиять на выбор тактики ведения пациентов [18].

В данном исследовании оперированные пациенты с ГНОН в сравнении с неоперированными отличались значимо по возрасту, КТ-фенотипу, уровню утреннего кортизола. Данные клинико-диагностические изменения можно считать наиболее значимыми для выбора метода лечения (оперативного или наблюдения) клиницистом в амбулаторных условиях.

Выводы

1. Для определения показаний к адреналэктомии следует учитывать размер и натив-

ную плотность опухоли надпочечника по результатам компьютерной томографии. При значениях размера ГНОН $\geq 4,0$ см в сочетании с КТ-плотностью в НФ ≥ 12 HU рекомендуется адреналэктомия.

2. При увеличении размера ГНОН на 1 см следует ожидать увеличения КТ-плотности в НФ на 1,857 HU. Целесообразно контролировать КТ-фенотип ГНОН у неоперированных амбулаторных пациентов для определения потенциала злокачественности ГНОН и своевременного хирургического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (8): 2807–2831.
2. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия.* 2016; 10 (4): 31–42.
3. Manisba H. Shab, Whitney S. Goldner, Thorvardur R. Halfdanarson, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, 2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 (6): 693–702.
4. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I. et al. 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; 175 (2): G1–G34.
5. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29 (4): 298–302.
6. Gavras I. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007; 356 (19): 2005–2006.
7. Eric Mirallié, Claire Blanchard, Cécile Caillard, et al. Adrenocortical carcinoma: Impact of surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019; 80 (5–6): 308–313.
8. Jung Min Lee Mee Kyoung Kim Seung Hyun Ko, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017; 32 (2): 200–218.
9. Papierska L., Ćwikła J., Rabijewski M. et al. Adrenal ^{131}I -6 β -iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2453–2460.
10. Dong Wang, Zhi-Gang Ji, Han-Zhong Li, et al. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark.* 2018; 21 (2): 367–372.
11. Valentina Morelli, Serena Palmieri. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44 (1): 4–18.
12. Morelli V., Palmieri S. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies. *Minerva Endocrinol* 2019; 44 (1): 4–18.
13. Mark Sherlock, Andrew Scarsbrook, Afroze Abbas. Adrenal Incidentaloma. *Endocrine Reviews.* 2020; 41 (6): 775–820.
14. Dylan S. Jason, Sarah C. Oltmann. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am.* 2019; 99 (4): 721–729.
15. Unger N. Adrenal incidentaloma: Diagnostic and therapeutic concept from an endocrinological perspective. *Chirurg.* 2019; 90 (1): 3–8.
16. Ewa Cyrańska-Chyrek, Małgorzata Grzymińska, Marek Ruchala. Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma. *Endokrynol Pol.* 2017; 68 (3): 360–377.

17. Бохян В.Ю., Павловская А.И., Губина Г.И., Стилиди И.С. Клиническая оценка гистологических систем диагностики адренокортикальных опухолей. *Архив патологии*. 2015; 77 (3): 17–22.

18. Корб Т.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А. и др. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (3): 26–36.

REFERENCES

1. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (8): 2807–2831.

2. Bel'tsevich D.G., Mel'nichenko G.A., Kuznetsov N.S. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po differentsial'noy diagnostike intsidentalom nadpochechnikov. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2016; 10 (4): 31–42 (in Russian).

3. Manisha H. Shab, Whitney S. Goldner, Thorvardur R. Halfdanarson, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, 2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16 (6): 693–702.

4. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I. et al. 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; 175 (2): G1–G34.

5. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29 (4): 298–302.

6. Gavras I. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 2005–2006.

7. Eric Mirallié, Claire Blanchard, Cécile Caillard et al. Adrenocortical carcinoma: Im-

pact of surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019; 80 (5–6): 308–313.

8. Jung Min Lee Mee Kyoung Kim Seung Hyun Ko et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017; 32 (2): 200–218.

9. Papierska L., Ćwikła J., Rabijewski M. et al. Adrenal ¹³¹I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2453–2460.

10. Dong Wang, Zhi-Gang Ji, Han-Zhong Li, et al. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark*. 2018; 21 (2): 367–372.

11. Valentina Morelli, Serena Palmieri. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies. *Minerva Endocrinol*. 2019; 44 (1): 4–18.

12. Morelli V., Palmieri S. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies. *Minerva Endocrinol*. 2019; 44 (1): 4–18.

13. Mark Sherlock, Andrew Scarsbrook, Afroze Abbas. Adrenal Incidentaloma. *Endocrine Reviews*. 2020; 41 (6): 775–820.

14. Dylan S. Jason, Sarah C. Oltmann. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2019; 99 (4): 721–729.

15. Unger N. Adrenal incidentaloma: Diagnostic and therapeutic concept from an endocrinological perspective. *Chirurg*. 2019; 90 (1): 3–8.

16. Cyrańska-Chyrek E., Grzymisławowska M., Ruchała M. Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma. *Endokrynol Pol*. 2017; 68 (3): 360–377.

17. Bokhyan V.Yu., Pavlovskaya A.I., Gubina G.I., Stilidi I.S. Klinicheskaya otsenka gistologicheskikh sistem diagnostiki adrenokortikal'nykh opukholey. *Arkhiv patologii*. 2015; 77 (3): 17–22.

18. Korb T.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A. *et al.* Vizualizatsiya nadpocheknikov: v norme i pri patologii (obzor literatury). *Problemy endokrinologii* 2021; 67 (3): 26–36 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Чжен, Т.Р. Гормонально-неактивные образования надпочечников в практике врача-клинициста / Т.Р. Чжен, Т.П. Киселева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 48–57. DOI: 10.17816/pmj39548-57

Please cite this article in English as: Chzhen T.R., Kiseleva T.P. Hormone-inactive adrenal tumors in clinician's practice. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 48-57. DOI: 10.17816/pmj39548-57

Научная статья

УДК 616-006.699

DOI: 10.17816/pmj39558-68

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко*

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

MODERN OPPORTUNITIES AND PROBLEMATIC ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

M.V. Lysanyuk, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko*

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель. Изучить современные возможности диагностики и определить доступные пути улучшения результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями органов пищеварения. Нейроэндокринные опухоли – сложные для диагностики и лечения новообразования, преимущественно локализующиеся в органах пищеварительного тракта.

Материалы и методы. Изучены результаты наблюдения 325 больных нейроэндокринными опухолями: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 189 (58,1 %), поджелудочной железы (ПЖ) – у 125 (38,5 %), без установленной локализации – у 11 (3,4 %). Преобладали нейроэндокринные опухоли G1–G3 – 92,3 %, нейроэндокринные карциномы – 7,7 %. Лабораторная диагностика включала опухолевые маркёры (хромогранин-А, серотонин, 5-ГИУК и др.), инструментальная – эндоскопические (ФГС, ФКС), лучевые (УЗИ, СМКТ, МРТ), радиоизотопные (ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, 68-Ga-пептидами) и морфологические (гистология, иммуногистохимия) исследования.

© Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., 2022

тел. +7 911 121 52 45

e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru

[Лысанюк М.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 5975-7654, ORCID: 0000-0003-3673-5562; Ромащенко П.Н. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 3850-1792, ORCID: 0000-0001-8918-1730; Майстренко Н.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 2571-9603, ORCID: 0000-0002-1405-7660].

© Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., 2022

tel. +7 911 121 52 45

e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru

[Lysanyuk M.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 5975-7654, ORCID: 0000-0003-3673-5562; Romashchenko P.N. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Head of the Department and Clinic of Faculty of Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 3850-1792, ORCID: 0000-0001-8918-1730; Maistrenko N.A. – Academician of RAS, MD, PhD, Professor, Department of Faculty of Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 2571-9603, ORCID: 0000-0002-1405-7660].

Результаты. Неспецифические симптомы отмечены у 38–48 % пациентов, бессимптомное течение – у 20–25 %. Чувствительность ХГА составила 54 %, серотонина и 5-ГИУК – зависела от наличия карциноидного синдрома и распространенности опухоли. Многофазная СКТ является основным методом диагностики нейроэндокринных опухолей ТонК, позволяет дифференцировать нейроэндокринные опухоли ПЖ по степени злокачественности. Хирургический метод обеспечивает наилучшие результаты лечения больных неметастатическими нейроэндокринными опухолями, в случае генерализованных опухолей его сочетание с противоопухолевой терапией продлевает продолжительность жизни пациентов в 2 раза.

Выводы. Персонализированный лечебно-диагностический подход к обследованию больных нейроэндокринными опухолями, учитывающий особенности клинико-морфологического течения, обеспечивает оптимальное своевременное их выявление и лечение, улучшает выживаемость и качество жизни больных.

Ключевые слова. Нейроэндокринная опухоль, нейроэндокринная карцинома, хромогранин-А, карциноидный синдром, хирургическое лечение, циторедукция, биотерапия.

Objective. To study modern diagnostic capabilities and identify available ways to improve the results of treatment of patients with NET of the digestive organs. Neuroendocrine tumors (NET) are neoplasms difficult to diagnose and treat, which are localized mainly in the digestive tract.

Materials and methods. The results of observation of 325 patients with NET were studied: gastrointestinal tract – in 189 (58.1 %) persons, pancreas – in 125 (38.5 %), without established localization – in 11 (3.4 %). NET of various malignancy prevailed – 92.3 %. Laboratory diagnostics included tumor markers (CGA, serotonin, 5-HIAA, etc.), instrumental – endoscopic (FGS, FCS), radiation (US, CT, MRI), radioisotope (PET-CT with 18-FDG, 68-Ga-peptides) and morphological (histology, immunohistochemistry) research.

Results. Nonspecific symptoms were noted in 38–48 % of patients, asymptomatic course – in 20–25 %. The sensitivity of CGA was 54 %, serotonin and 5-HIAA – depended on the presence of carcinoid syndrome and the prevalence of the tumor. Multiphase CT is the main method of diagnosis of small intestinal NET, which allows you to differentiate pancreatic NET by the degree of malignancy. The surgical intervention provides the best results in the treatment of patients with non-metastatic NET, but in case of generalized tumors, its combination with antitumor therapy prolongs the duration of life in patients by 2 times.

Conclusions. Personalized therapeutic and diagnostic tactics, taking into account the clinical and morphological features of NET, ensures optimal detection and treatment, improves survival and quality of life among patients.

Keywords. Neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, chromogranin-A, carcinoid syndrome, surgical treatment, cytoreduction, biotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы вопросы диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) являются предметом дискуссий среди хирургов, онкологов и эндокринологов, что обусловлено значительным увеличением выявляемости пациентов, наличием у большинства из них выраженных эндокринно-метаболических нарушений, а также обнаружением более чем у половины генерализованного опухолевого поражения [1]. По сведениям международных канцер-регистров НЭО занимают второе место в

структуре новообразований поджелудочной железы (ПЖ) и являются наиболее распространенным типом злокачественных опухолей тонкой кишки (ТонК) [2]. Широкое применение эндоскопических методов визуализации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за последнее десятилетие привело к увеличению выявления НЭО желудка и прямой кишки в 10 раз [3]. Несмотря на значительные возможности лабораторной и инструментальной диагностики, во многих случаях НЭО выявляются с существенным опозданием [4]. Заболевание в среднем обнаруживается спустя 3–5 лет от появления начальных

клинических проявлений, которым зачастую не уделяется должного внимания, в связи с чем не назначается необходимое дополнительное обследование пациентов [5]. Сохраняются трудности с выбором оптимальной программы лабораторно-инструментальной диагностики, а также трактовкой полученных результатов обследований, что приводит к выбору необоснованного лечения – избыточной хирургической агрессии либо необоснованному отказу от оперативного лечения, применению недостаточно эффективных вариантов лекарственного лечения [6]. Достоверно подтверждено, что по сравнению с другими злокачественными новообразованиями НЭО отличаются «благоприятным» течением заболевания [7]. Следовательно, раннее выявление и назначение обоснованного лечения позволяет излечить либо значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных НЭО [8]. В связи с этим считаем возможным представить накопленный в клинике факультетской хирургии имени С.П. Фёдорова опыт обследования и лечения наиболее часто встречающихся пациентов с локализацией НЭО в органах пищеварительного тракта.

Цель исследования – изучить современные возможности диагностики и определить доступные пути улучшения результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями органов пищеварения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщены результаты наблюдения 325 пациентов с НЭО, среди которых в последние 10 лет опухоли диагностированы у 255 (78,5 %). Женщин было 203 (62,5 %), средний возраст больных составил 56,5 г. НЭО ЖКТ выявлены у 189 (58,1 %) обследованных, НЭО ПЖ – у 125 (38,5 %), локализация опухоли при наличии отдаленных мета-

стазов осталась неустановленной у 11 (3,4 %) больных без первичного очага (НЭО БПО). НЭО ЖКТ преимущественно локализовались в желудке и ТонК – 69 (21,2 %) и 68 (20,9 %) пациентов соответственно, опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК) верифицированы у 4 %, червеобразного отростка (ЧО) – у 3,7 %, ободочной и прямой кишки – у 8,3 %. В структуре НЭО ПЖ преобладали нефункционирующие опухоли и инсулиномы – 61 (18,8 %) и 47 (14,5 %) пациентов соответственно, гастриномы подтверждены у 11, опухоли с карциноидным синдромом (КС) – у 3, вилома и глюкагонома – по одному случаю. В общей когорте обследованных НЭО различной злокачественности (Grade-1, Grade-2, Grade-3) составили 92,3 %, нейроэндокринные карциномы (НЭК) – 7,7 %. Среди наблюдаемых лиц у 35,1 % установлена IV степени онкологического заболевания. Обследование больных включало оценку клинических проявлений, лабораторных (нейроэндокринные маркёры – хромогранин-А (ХГ-А), нейронспецифическая енолаза (НСЕ), серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), инсулин, гастрин; общие опухолевые маркёры – РЭА, СА19-9, СА72-4, АФП), а также инструментальных исследований (эндоскопических – ФГС, ФКС; лучевых – УЗИ, эндо-УЗИ, СКТ, МРТ, абдоминальная ангиография; радиоизотопных – ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и/или 68-Ga-DOТА-пептидами). Морфологическая диагностика заключалась в гистологическом исследовании и обязательном иммуногистохимическом (ИГХ) подтверждении нейроэндокринной структуры (с антителами к клеточным маркёрам нейроэндокринной дифференцировки – ХГА, синаптофизин) и определении злокачественности опухоли (индекс пролиферации Ki-67). Хирургическое лечение проведено 79,7 % больным: оперированы в радикальном объеме 61,8 %, циторедуктивном – 17,9 %. Лекарственную терапию (био-, таргентную, химиотерапию)

получали 44 % пациентов. Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали в соответствии с градацией класса осложнений по Clavien – Dindo [9]. Отдаленные результаты лечения изучены у 96,3 % больных: оценивали показатели течения онкологического заболевания – безрецидивную выживаемость (БРВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) [10]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 12. Применяли методы описания переменных, параметрического анализа, многофакторный анализ использовали с целью построения прогностических моделей заболевания [11]. В случаях нормального распределения анализируемых величин использовали среднее значение с указанием стандартной ошибки ($mean \pm SE$), когда распределение отличалось от нормального – применяли медиану с обозначением межквартильного интервала ($median [Q25; Q75]$). С целью оценки различий количественных показателей применяли параметрические методы статистического анализа: при сравнении в двух группах использовали непарный t -тест («тест Стьюдента»), в трех группах и более – дисперсионный анализ. Статистическую достоверность различия признаков оценивали с помощью тестов Kruskal – Wallis, Mann – Whitney U Test, Wald – Wolfowitz. Различия признаков в выборках считали статистически значимыми в случаях значения показателя достоверности $p < 0,05$. Сравнение выживаемости в группах больных оценивали методом Kaplan – Meier [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов ведущим клиническим признаком при обращении за медицинской помощью являлись боли в животе неспецифического характера, которые присутствовали у больных НЭО

ЖКТ и нефункционирующими НЭО ПЖ (нефНЭО ПЖ) в 38 и 47,5 % случаев соответственно. Следует отметить, что заболевание протекало бессимптомно и по сути являлось «случайной» находкой в ходе иного обследования у каждого пятого пациента с НЭО ЖКТ и у четверти нефНЭО ПЖ. Необходимо подчеркнуть, что в группе «бессимптомных» пациентов НЭО ЖКТ и нефНЭО ПЖ в 32,4 и 20 % случаев соответственно уже на момент обнаружения заболевания имелось генерализованное опухолевое поражение. Проявления КС (приливы, спастические боли в животе, диарея) присутствовали у больных НЭО ЖКТ в 19,5 % случаев, у пациентов с НЭО ПЖ – только в 2,4 %, что свидетельствует о достаточно редком его развитии при локализации опухоли в ПЖ и подтверждается исследованиями других авторов [12]. Результаты последующего обследования больных НЭО ЖКТ с КС показали, что опухоли в 92,3 % случаев локализовались в ТонК, в 84,6 % установлено генерализованное опухолевое поражение. Наибольшие трудности клинического выявления представляли больные функционирующими НЭО ПЖ: при инсулиноме в 78,7 % случаев первоначально ошибочно предполагали психоневрологические заболевания, во всех случаях гастриномы – язвенную болезнь. Среди наблюдаемых пациентов время от появления клинических признаков до диагностики НЭО ЖКТ составило $26,7 \pm 9,6$ мес., НЭО ПЖ – $30,2 \pm 9,9$ мес. (нефНЭО – $10,3 \pm 4,9$ мес., инсулиномы – $38,2 \pm 16,7$ мес., гастриномы – $80,4 \pm 35,8$ мес.). Полученные данные подтверждают результаты многочисленных исследований, указывающих на трудности клинической диагностики НЭО, которые в случае нефункционирующих опухолей отчасти обусловлены объективными трудностями в виде преобладания неспецифических признаков, при функционирующих опухолях – схожестью симптомов с иными заболеваниями [6]. Вме-

сте с тем многие авторы отмечают, что у значительной доли пациентов причиной поздней диагностики НЭО по-прежнему является недооценка начальных, порой малозначимых симптомов, что зачастую приводит к недостаточному обследованию, росту и системному прогрессированию опухоли [4]. По имеющимся сведениям, время от появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза НЭО составляет 3–5 лет с отсутствием тенденции к более раннему их обнаружению уже на протяжении многих лет [5].

Чувствительность ХГА в подтверждении нейроэндокринной структуры опухоли составила 54 %, однако различалась в зависимости от локализации и распространенности онкопроцесса. В случаях НЭО желудка чувствительность ХГА была наибольшей и составила 80 %, НЭО ЧО – только 9 %, при генерализованных опухолях достигала 60 %, локализованных и местнораспространенных – менее 33 %. Хотя ХГА считается универсальным маркером НЭО, результаты исследований указывают на значительную его зависимость не только от характеристик опухоли, но также соматического статуса пациента, пищевого рациона и принимаемых лекарственных препаратов, что в ряде случаев может приводить к гипердиагностике либо недооценке имеющих изменений [14]. По мнению некоторых исследователей, высокие значения ХГА присущи опухолям низкой злокачественности, тогда как при НЭК его уровень повышается незначительно либо может быть в пределах нормальных значений [6]. В анализируемой когорте больных установлена тенденции к более высокому уровню ХГА при опухолях Grade-1/2 по сравнению с Grade-3, однако статистически значимых различий не установлено ($p = 0,438$). В лабораторной диагностике НЭО продолжает широко применяться НСЕ. Вместе с тем в чувствительность маркера в диагностике НЭО пищеварительного тракта,

по нашим данным, составила менее 13 %. Схожие значения информативности НСЕ при НЭО ЖКТ представлены другими исследователями [15]. Чувствительность серотонина и 5-ГИУК, по нашим данным, у пациентов с НЭО без КС не превышает 12 %, при наличии КС составляет 86 и 75 % соответственно. Кроме того установлено, что повышение серотонина и 5-ГИУК в 3 раза выше верхней границы нормы достоверно указывает на генерализованный характер опухоли. В последние годы в клиническую практику внедряются новые методы лабораторной диагностики НЭО, в частности так называемая жидкостная биопсия опухолей, основанная на определении в крови фрагментов ДНК и РНК опухолевых клеток. Чувствительность метода в разы превышает ХГА и другие нейроэндокринные маркеры [16]. В литературе практически отсутствуют сведения о применении общих опухолевых маркеров (РЭА, СА19-9 и др.) в лабораторной оценке НЭО. Нами установлено, что повышение РЭА ≥ 2 раза выше нормы характерно для нейроэндокринных новообразований Grade-3, однако для СА19-9 такой зависимости не подтверждено, что, вероятно, обусловлено ограниченным числом наблюдений и, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

В отличие от других новообразований, у больных НЭО значительно чаще возникают трудности с определением первичной опухоли и распространенности опухолевого поражения, которые обусловлены особенностями их биологии и онкогенеза [1]. Сохраняются трудности с выявлением инсулином, гастрином и НЭО тонкой кишки, у 10–15 % больных не удастся обнаружить первичную опухоль [4]. Определено, что эндоскопические методы исследований обеспечили выявление НЭО верхних и нижних отделов ЖКТ в подавляющем числе наблюдений (98,9 %), за исключением гастрином ДПК. Существенные сложности представляет ди-

агностика НЭО ТонК, обусловленные трудностью данного отдела ЖКТ для визуализации, а также небольшим размером самих опухолей, которые в 90 % случаев менее 1,0 см [6]. Изучив результаты инструментальных методов исследований, пришли к заключению, что наибольшую информативность в выявлении НЭО ТонК демонстрирует многофазная СКТ в режиме энтерографии. Установлено, что у этих пациентов вследствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов формируется опухолевый конгломерат брыжейки в виде опухолевого узла (узловая форма) либо опухолевой инфильтрации (инфильтративная форма). Чувствительность указанной методики СКТ в обнаружении непосредственно опухоли, по нашим данным, составила 20 %, опухолевого конгломерата брыжейки как характерного косвенного признака НЭО ТонК – 92,3 % [17]. В выявлении НЭО ПЖ, по мнению лучевых диагностов, наибольшую информативность демонстрирует СКТ с применением панкреатического протокола [4]. Кроме того, оценка денситометрических характеристик опухолей позволяет судить об их злокачественном потенциале [6]. Изучение томографической структуры НЭО ПЖ подтвердило возможность дифференцировать НЭО Grade-1/Grade-2 и Grade-3 по плотностным характеристикам опухолей в артериальную фазу сканирования, которая составила $112,1 \pm 40,2$ и $54 \pm 10,4$ HU соответственно ($p = 0,025$). В результате проведенных исследований были разработаны алгоритмы диагностики НЭО различных отделов пищеварительного тракта, применение которых обеспечило достоверную оценку заболевания и позволило сократить число НЭО БПО в 4,7 раза – с 52 случаев при поступлении до 11 по завершению обследования [18].

Выбор лечебной тактики у больных НЭО во многих случаях является достаточно сложным в связи с широким злокачествен-

ным потенциалом опухолей, наличием эндокринных гиперсекреторных синдромов, значительной долей генерализованных форм опухолевого поражения на момент выявления заболевания [6]. Остается предметом научных споров рациональный объем хирургического вмешательства у больных нематастатическими НЭО, в том числе с позиций соблюдения онкологической радикальности вмешательства при опухолях различной степени злокачественности [8]. Наибольшие дискуссии вызывает лечение пациентов с генерализованными НЭО в отношении показаний и объема хирургической циторедукции, выбора тактики лекарственного лечения, эффективного купирования изнуряющих пациентов эндокринных гиперсекреторных расстройств, прежде всего карциноидного синдрома [4].

Среди пациентов с локализованными формами НЭО ЖКТ в 62 % случаев, соответствовавших установленным критериям (опухоли $\leq 2,0$ см, отсутствии инвазии мышечного слоя, низкая/умеренная (G-1/G-2) степень злокачественности), хирургическое лечение проведено в объеме эндоскопического удаления опухоли. В наблюдениях, не отвечающих представленным требованиям, выполнены стандартного объема резекционные вмешательства. Осложнения хирургического лечения больных локализованными НЭО ЖКТ возникли у 3,5 % оперированных, Шв–IV класса – только у 2,4 %. Установлено, что в группе пациентов с НЭО желудка 1-го типа, у которых выявляется более 10 опухолей, ХГА ≥ 550 , гастрин ≥ 500 пмоль/л, повторное их возникновение в течение двух лет после удаления установлено более чем в трети случаев. По нашему мнению, таким пациентам после хирургического удаления опухолей целесообразно проведение терапии аналогами соматостатина, которая позволяет снизить риск рецидива, что подтверждают результаты исследований других авторов [3].

Объем оперативного вмешательства у больных локализованными НЭО ПЖ определяли с учетом размера, локализации, их функциональной активности. Хирургическое лечение инсулином ($\leq 3,0$ см, отсутствие контакта с главным панкреатическим протоком) в 75 % случаев проведено в объеме энуклеации, которая обеспечила хорошие онкологические результаты в виде отсутствия местного и системного рецидива у всех оперированных. В иных случаях локализованных НЭО ПЖ выполнены резекционные вмешательства. Послеоперационные осложнения возникли более чем у 58 % оперированных, однако Шв–IV класса достоверно чаще определялись после энуклеации, чем резекции, ПЖ – 24,3 против 2,8 %. Полученные нами результаты согласуются с мнением других исследователей о необходимости тщательного отбора пациентов для энуклеации ввиду высокого риска осложненного течения послеоперационного периода, порой с развитием фатального исхода [6].

В группе местнораспространенных форм НЭО пищеварительного тракта резекционные вмешательства реализованы в 97,2 % наблюдений. Значительная доля успешных резекций у этой категории пациентов обусловлена вовлечением в опухолевый процесс смежных органов, преимущественно за счет параканкрозных воспалительных изменений, чем истинной опухолевой инвазии, что отмечают многие исследователи [4]. Частота послеоперационных осложнений в этой когорте пациентов с НЭО ЖКТ (8,8 %) и НЭО ПЖ (40 %) достоверно не отличалась от показателей осложненного течения у оперированных локализованными опухолями.

У больных генерализованными НЭО пищеварительного тракта комбинированный лечебный подход (хирургия с последующим лекарственным лечением) реализован в 48,2 % наблюдений, в остальных случаях проводилась лекарственная терапия.

Превалирующим вариантом лекарственного лечения в 1-й линии являлась биотерапия – использована в 62,3 % наблюдений. В последующих линиях после прогрессирования химиотерапия применена у 50 % пациентов, таргетная терапия – у 26,7 %, биотерапия (коррекция дозировки и/или кратности введения препарата) – только у 22,1 %. Хирургические осложнения циторедукции (удаление первичного очага и метастазов) либо удаления первичной опухоли возникли у 22,7 и 18,2 % оперированных ($p = 0,684$), Шв–IV класса – только у 4,5 и 9,1 % соответственно ($p = 0,522$).

В ходе оценки отдаленных результатов лечения установлено, что опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных НЭО ЖКТ и ПЖ в случаях локализованных форм опухолей составила более 93 %, местнораспространенных – 66,8 и 77,8 % соответственно. Определено, что прогрессирование наиболее часто возникает при локализации опухолей в ПЖ (за исключением инсулином), ободочной и ТонК, а также при 4-м типе (НЭК) опухолей желудка. Проведенное изучение различных клинико-морфологических характеристик НЭО позволило установить, что достоверными предикторами прогрессирования у пациентов с локализованными НЭО являются размер опухоли $\geq 3,0$ см ($p = 0,001$) и индекс Ki-67 > 6 % ($p < 0,001$), местнораспространенными – размер опухоли $> 3,75$ см ($p = 0,003$).

Опухоль-специфическая выживаемость в течение 5 лет больных генерализованными НЭО ЖКТ не превышала 52 %, НЭО ПЖ – 47 %. В этой наиболее сложной для определения лечебной тактики группе пациентов выявлена достоверная зависимость онкологической выживаемости от варианта проводимого лечения. В частности, установлено, что 5-летняя выживаемость больных, которым проведена циторедукция либо была удалена первичная опухоль с последующим

противоопухолевым лекарственным лечением, составила 88,2 и 64,6 % соответственно, в группе только с лекарственной терапией – не превышала 28,8 %. Полученные результаты сравнения различных лечебных подходов у больных генерализованными НЭО свидетельствуют, что комбинированное лечение, включающее обоснованную хирургическую агрессию и последующее лекарственное лечение позволяет увеличить продолжительность жизни таких пациентов в 2 раза по сравнению с проведением только лекарственной терапии.

В последние годы большое внимание уделяется поиску характеристик НЭО, позволяющих достоверно прогнозировать течение заболевания, персонализировать лечебную тактику с учетом особенностей пациента и биологических свойств опухоли [19]. Нами также было изучено влияние различных характеристик опухоли на исход заболевания у наблюдаемых больных НЭО. В результате многофакторного анализа клинико-лабораторных и морфологических особенностей установлено, что в определении прогноза 5-летней выживаемости наиболее весомыми в порядке убывания значимости являются степень злокачественного потенциала опухоли (Grade), метод лечения, локализация опухоли и возраст пациента. На основании полученных результатов была разработана оригинальная математическая модель, позволяющая прогнозировать исход заболевания у больных НЭО с точностью 85,4 %. Проведенный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, прогностических критериев заболевания позволил усовершенствовать программу лечебной тактики у больных НЭО различных отделов пищеварительного тракта [20]. Применение в повседневной клинической практике предложенных и апробированных лечебных алгоритмов способствует выбору персонализированной лечебной тактики, обеспечит

увеличение продолжительности и улучшит качество жизни больных НЭО.

Выводы

1. Результаты всестороннего анализа возможностей диагностики и лечения больных НЭО пищеварительного тракта позволяют заключить, что эти опухоли по-прежнему представляет существенные трудности для своевременного выявления в связи наличием неспецифических симптомов у 38–48 % пациентов, бессимптомным течением – у 20–25 %.

2. Чувствительность ХГА в общей когорте составляет 54 %, зависит от локализации НЭО и распространенности опухолевого поражения, серотонин и 5-ГИУК демонстрируют наибольшую информативность при наличии КС. Повышение РЭА у больных НЭО ≥ 2 раза выше нормы характерно для опухолей Grade-3. Многофазная СКТ является основным методом диагностики НЭО ТонК, в случаях НЭО ПЖ – позволяет дифференцировать их по степени злокачественности.

3. Хирургический метод обеспечивает наилучшие результаты лечения больных неметастатическими НЭО, в случае генерализованных опухолей его сочетание с противоопухолевой лекарственной терапией в 2 раза увеличивает продолжительность жизни пациентов. Лечебная тактика у больных НЭО должна быть персонализированной и строиться с учётом клинико-морфологических особенностей опухолей.

Библиографический список

1. *Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shib T., Yao J.C.* Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342.

2. Das S., Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr. Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43.
3. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018; 47 (3): 711–731.
4. Kaliszewski K., Ludwig M., Greniuk M., Mikułaj A., Zagórski K., Rudnicki J. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Cancers (Basel)*. 2022; 4 (8): 2028.
5. Singh S., Granberg D., Wolin E., Warner R., Sissons M., Kolarova T., Goldstein G., Pavel M., Öberg K., Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (1): 43–53.
6. Takayanagi D., Cho H., Machida E., Kawamura A., Takashima A., Wada S., Tsunoda T., Kobno T., Shiraishi K. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (5): 1119.
7. Chi W., Warner R.R.P., Chan D.L., Singh S., Segelov E., Strosberg J., Wisnivesky J., Kim M.K. Long-term Outcomes of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2018; 47 (3): 321–325.
8. Hijioka S., Morizane C., Ikeda M., Ishii H., Okusaka T., Furuse J. Current status of medical treatment for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and future perspectives. *Jpn J Clin. Oncol.* 2021; 51 (8): 1185–1196.
9. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 187–196.
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е изд., доп. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа 2019; 216.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера 2002; 312.
12. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J., Dobson R., Prasad V., Pascher A., Denicke T., Tesselaar M.E.T., Panzuto F., Albåge A., Connolly H.M., Obadia J.F., Riechelmann R., Toumpanakis C. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022; 25: e13146.
14. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J., van Dijkum E.J. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016; 40 (3): 715–28.
15. Öberg K., Modlin I.M., De Herder W., Pavel M., Klimstra D., Frilling A., Metz D.C., Heaney A., Kwekkeboom D., Strosberg J., Meyer T., Moss S.F., Washington K., Wolin E., Liew E., Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): e435–e446.
16. Shab D., Lamarca A., Valle J.W., McNamara M.G. The Potential Role of Liquid Biopsies in Advancing the Understanding of Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 403.
17. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки. *Таврический медико-биологический вестник* 2020; 23 (2): 100–109.
18. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные технологии в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2015; 174 (1): 26–33.

19. 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.

20. Лысанюк М.В. Оптимизация диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2020; 47.

REFERENCES

1. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shib T., Yao J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342.

2. Das S., Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43.

3. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018; 47 (3): 711–731.

4. Kaliszewski K., Ludwig M., Greniuk M., Mikułaj A., Zagórski K., Rudnicki J. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Cancers (Basel)* 2022; 4 (8): 2028.

5. Singh S., Granberg D., Wolin E., Warner R., Sissons M., Kolarova T., Goldstein G., Pavel M., Öberg K., Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (1): 43–53.

6. Takayanagi D., Cho H., Machida E., Kawamura A., Takashima A., Wada S., Tsunoda T., Kobno T., Shiratschi K. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropan-

creatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (5): 1119.

7. Chi W., Warner R.R.P., Chan D.L., Singh S., Segelov E., Strosberg J., Wisni-vesky J., Kim M.K. Long-term Outcomes of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2018; 47 (3): 321–325.

8. Hijioka S., Morizane C., Ikeda M., Ishii H., Okusaka T., Furuse J. Current status of medical treatment for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51 (8): 1185–1196.

9. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slan-kamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 187–196.

10. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika, 3-e izd., dop.; Per. s angl. pod red. V.P. Leonova. Moscow: Geotar-Media 2019; 216 (in Russian).

11. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Prime-nenie paketa prikladnyh programm Statistica. Moscow: MediaSfera 2002; 312 (in Russian).

12. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J., Dobson R., Prasad V., Pascher A., Denecke T., Tessler M.E.T., Panzuto F., Al-båge A., Connolly H.M., Obadia J.F., Riechelmann R., Toumpanakis C. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022; 25: e13146.

14. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J., van Dijkum E.J. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016; 40 (3): 715–28.

15. Öberg K., Modlin I.M., De Herder W., Pavel M., Klimstra D., Frilling A., Metz D.C.,

Heaney A., Kwekkeboom D., Strosberg J., Meyer T., Moss S.F., Washington K., Wolin E., Liu E., Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): e435–e446.

16. Shab D., Lamarca A., Valle J.W., McNamara M.G. The Potential Role of Liquid Biopsies in Advancing the Understanding of Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 403.

17. Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Majstrenko N.A. Osobennosti diagnostiki i hirurghicheskogo lecheniya bol'nyh nejroendokrinnyimi opuholyami tonkoj kishki. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2020; 23 (2): 100–109 (in Russian).

18. Majstrenko N.A., Romashchenko P.N., Lysanyuk M.V. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii nejroendokrinnyh opuholej podzheludochnoj zhelezy. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2015; 174 (1): 26–33 (in Russian).

19. 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.

20. Lysanyuk M.V. Optimizaciya diagnostiki i lecheniya nejroendokrinnyh opuholej zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoj zhelezy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg 2020; 47 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 26.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лысанюк, М.В. Современные возможности и проблемные аспекты диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями / М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 58–68. DOI: 10.17816/pmj39558-68

Please cite this article in English as: Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A. Modern opportunities and problematic aspects of diagnostics and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 58-68. DOI: 10.17816/pmj39558-68

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.8-053.2-092: 615. 356: 577.161.2

DOI: 10.17816/pmj39569-79

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Т.П. Калашникова**, *А.В. Поповская*, *А.В. Минасанова*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EFFECT OF VITAMIN D ON BRAIN DEVELOPMENT DURING ONTOGENESIS: LITERATURE REVIEW

*T.P. Kalashnikova**, *A.V. Popovskaya*, *A.V. Minasanova*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Статья носит обзорный характер. Представлены сведения о метаболизме витамина D и его значении в формировании мозга в пренатальном и постнатальном периодах. Проанализированы современные сведения о влиянии на нейрогенез, активность нейромедиаторных систем, становление когнитивного статуса и качества эмоционального состояния детей и подростков. Обсуждается роль витамина D в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС), резистентных форм эпилепсии, девиантных вариантов развития у детей.

Ключевые слова. Витамин D, девиантные варианты развития, дефицит витамина D у детей, гиповитаминоз D.

The article presents a review. Information on metabolism of vitamin D and its significance in the formation of the brain in the prenatal and postnatal periods is given. An up-to-date data regarding the effect of vitamin D on neurogenesis, activity of neurotransmitter systems, formation of cognitive status and quality of emotional state in children and adolescents is analyzed. The role of vitamin D in pathogenesis of autistic spectrum disorders, resistant forms of epilepsy, deviant variants of development in children is discussed.

Keywords. Vitamin D deviant variants of development in children, D hypovitaminosis.

© Калашникова Т.П., Поповская А.В., Минасанова А.В., 2022

тел. +7 922 244 82 74

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Калашникова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики; Поповская А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета; Минасанова А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета].

© Kalashnikova T.P., Popovskaya A.V., Minasanova A.V., 2022

tel. +7 922 244 82 74

email: tpkalashnikova@rambler.ru

[Kalashnikova T.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Popovskaya A.V. – forth-year student, Pediatric Faculty; Minasanova A.V. – forth-year student, Pediatric Faculty].

ВВЕДЕНИЕ

Современные нейронауки изучают различные патогенетические и саногенетические аспекты в функционировании мозга. Значительную роль в онтогенезе центральной нервной системы играют метаболические факторы, в частности, оптимальное содержание микроэлементов и витаминов в организме и их многообразное биологическое значение.

Изучение метаболизма витамина D продолжается уже более 100 лет по всему миру. Открыл витамин D британский фармаколог Эдвард Мелланб в 1919 г. Структура витамина D была описана немецким учёным Адольфом Виндаусом [1]. Вплоть до 80-х гг. прошлого века единственным назначением витамина D являлась профилактика и лечение рахита у детей. Однако после открытия рецепторов к витамину D в различных органах и тканях интерес в научном сообществе к нему значительно возрос [2, 3]. В настоящее время все больше исследуются плейотропные и внекостные эффекты витамина D. Доказана взаимосвязь между дефицитом витамина D и различными заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, иммунной и других систем у детей [2].

Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30–50 % населения в различных странах и регионах мира имеют низкие показатели витамина D в крови [4].

Всего к группе витамина D относится шесть стероидов. Но ключевую роль в организме человека играют два из них: витамин D₂ – эргокальциферол и витамин D₃ – холекальциферол. Основные источники витамина D₂ – это рыба, молоко, а также хлеб и грибы. Поступивший в организм, витамин D₂ подвергается всасыванию в тонком кишечнике в присутствии желчи, далее он включа-

ется в состав хиломикронов и проходит затем аналогичные с холекальциферолом этапы метаболизма. Из-за крайне малой витаминной активности эргокальциферол практически не применяется в лекарственном виде.

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в эпидермисе кожи из превитамина D (7-дегидрохолестерола) при воздействии УФО. Далее холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и большая его часть (70 %) из кровотока поступает в печень, а оставшаяся часть поступает в жировые клетки и формирует депо витамина D [5].

Метаболизм витамина D представляет собой длинную цепочку. Вначале он создает комплекс с витамин-D-связывающим белком (VDBP) и альбумином, транспортируется в печень. И в печени путем гидроксирования превращается в первый активный метаболит – 25(OH)D (25-гидроксивитамин D – кальцидиол) [6]. 25(OH)D – является основным циркулирующим метаболитом витамина D, период его жизни составляет около 3 недель. Поэтому он считается наиболее точным индикатором уровня витамина D. Его концентрация у здоровых детей находится в пределах 15–40 нг/мл. Уменьшение этого метаболита до 10 нг/мл говорит о D-дефиците. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза [7, 8]. Также всасывание витамина D зависит от адекватного переваривания и усвоения пищевого жира [9].

На втором этапе метаболизма 25(OH)D₃ переносится в почки с помощью транспортных белков (VDBP). Образовавшийся комплекс 25(OH)D₃/VDBP взаимодействует с клетками проксимальных канальцев, которые реабсорбируют 25(OH)D₃ из клубочкового фильтрата. Далее происходит гидроксирование 25(OH)D₃ до биологически высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D). По современным данным, 1,25(OH)2D – это гормон, ко-

торый по своей активности от 10 до 100 раз (по разным данным) превышает активность 25(OH)D [10]. 25(OH)D₃ способен конвертироваться в 1,25(OH)2D₃ в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах и слизистой оболочке кишечника [11]. Благодаря образованию 24,25(OH)2D существует главный способ катаболизма и экскреции производных витамина D в организме [12]. Мишенями активных метаболитов витамина D₃ являются рецепторы витамина D₃ (VDR – vitamin D receptor), которые присутствуют более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [13, 14].

Витамин D имеет особое биологическое значение на различных этапах жизни. Важную роль играет во время беременности, он благоприятно влияет на систему «мать – плацента – плод», участвуя: в процессе имплантации [15, 16]; в формировании плацентарного комплекса [17]; регуляции адекватного иммунного ответа на формирующуюся беременность [18]; в нормальном развитии костно-хрящевого скелета плода [19]; в обеспечении местного иммунитета во влагалище [20]. Пренатальный дефицит витамина D может повысить риск развития у плода: врожденной катаракты, аутоиммунных заболеваний, диабета I типа, сердечно-сосудистых и атопических заболеваний [21, 22].

Витамин D у беременной женщины влияет на нейрокогнитивное развитие плода. Низкий уровень у матери приводит к нарушению речи и языковым трудностям в дальнейшем у потомства [23]. Младенцы, рожденные женщинами с дефицитом 25(OH)D (< 15 нг/мл), по общепринятым шкалам оценки развития имели достоверно низкие показатели речевых навыков по сравнению с детьми, рожденными матерями с нормальными показателями витамина D (> 30 нг/мл). [24, 25]. Снижение уровня 25-гидроксиви-

тамина D у матери на раннем сроке беременности повышает риск развития СДВГ у ребенка [26]. В эксперименте дефицит витамина D во время беременности приводит к увеличению импульсивного поведения потомства на фоне отсутствия ингибирующего контроля [27].

В эксперименте доказано, что пренатальный дефицит витамина D связан с нарушениями синаптической пластичности в зубчатой извилине, в частности, приводил к значительному ухудшению латентного торможения и нарушениям долгосрочного потенцирования в гиппокампе. Гиппокамп и его зубчатая извилина имеют большое значение для поддержки функции памяти [28]. Предполагается, что витамин D влияет непосредственно на дифференцировку аксонов олигодендроцитов, относительный недостаток витамина D может усиливать апоптоз олигодендроглии. Дефицит витамина D при беременности в последние два триместра увеличивает риск развития рассеянного склероза у младенцев [29, 30].

Витамин D оказывает свое влияние на развитие мозга не только путем прямого влияния на клеточные процессы, но и воздействием на экспрессию генов через VDRE. [31]. Со стороны нервной системы рецепторы витамина D были обнаружены в нейронах и глиальных клетках, а их самая высокая экспрессия наблюдается в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе и подкорковых серых ядрах, а также в черной субстанции [32]. Витамин D играет важную роль в пролиферации и дифференцировке, передаче сигналов в синапсах, состоянии кальциевых каналов, а также в нейротрофическом и нейропротекторном действии [33]. Нейропротекторное действие витамина D заключается в оказании влияния на синтез нейротрофина, который является эндогенным регулятором развития (нейро- и саноптогенеза, нейропластичности) и участвует в регенерации

нервной системы. Также витамин D способствует синтезу нейромедиаторов, в частности ацетилхолина, дофамина, серотонина и гамма-масляной кислоты [34].

Воздействие витамина D на биосинтез дофамина связано с активацией генной экспрессии основного фермента биосинтеза дофамина – тирозин гидроксилазы (ген TH). При дефиците дофамина у детей отмечается замедленность когнитивных процессов с повышенной инертностью, страдает переключение и поддержание внимания, тонкая моторика, что негативно сказывается на психоречевом развитии и приобретении школьных навыков. В подростковом возрасте изменение метаболизма ассоциировано с формированием аддикций [35]. Кроме того, витамин D защищает дофаминергические нейроны от нейротоксического действия глутамата [36].

Витамин D влияет на обмен других моноаминов в мозге. В эксперименте гиповитаминоз D ассоциирован со уменьшением концентрации эндогенного норадреналина, обусловленного нарушением регуляции уровня кальция в нейронах. В результате имеет место снижение когнитивного потенциала, облегчается формирование алекситимии, обедняется эмоциональный фон [37]. Продemonстрировано модулирующее влияние витамина D на симпатический отдел вегетативной нервной системы [38], а также показана его роль в профилактике окислительного повреждения ткани [39, 40]. Таким образом, часть нейрофизиологических эффектов витамина D обусловлена геномными механизмами – взаимодействиями рецептора витамина D (VDR) с геномной ДНК, поддержание стабильности генома в циклах деления клетки, восстановление ДНК, реструктурирование хромосом, а также поддержку процессов синтеза и деградации белков, модуляция иммунитета, регуляция эмбриогенеза и энергетического метаболизма [41].

Связь многообразия биологических эффектов витамина D с психоэмоциональ-

ным и когнитивным статусом становится более очевидной. Оптимальное развитие и функционирование мозга происходит при уровнях витамина D в крови более 30 нг/мл [42]. Однако современные скрининговые исследования на территории РФ продемонстрировали нормальное содержание витамина D в крови менее чем у 10 % детей разных возрастных групп [43]. Уровни 25(OH)D в сыворотке у детей с девиантными вариантами развития достоверно ниже, чем у нормотипичных сверстников. Установлены корреляции между уровнем 25(OH)D и результатами шкалы Векслера и теста Бентона на визуальную память (BVRT – Benton visual retention test) [44].

Продemonстрировано, что обеспеченность витамином D нормализует перепады настроения в осенне-зимний период при сезонном аффективном расстройстве, которое включает гиперсомнию, вялость, нарушение циркадных ритмов, избыточную потребность в углеводах [45]. Имеются сведения о корреляции низкого уровня 25(OH)D₃ у подростков с депрессией и частотой суицида [46]. Некоторые исследования предполагают связь между витамином D и головной болью; однако основные физиологические механизмы неясны. В целом недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать добавки витамина D всем пациентам с головной болью, однако проблема требует дальнейшего изучения [47, 48].

Значительный дефицит витамина D у детей играет роль фактора риска в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) у детей [49, 50]. Два открытых исследования показали, что высокая доза витамина D улучшает основные симптомы РАС примерно у 75 % детей. Витамин применялся в дозе 300 МЕ/кг/сут с максимумом 5000 МЕ/сут [51]. Другие исследования подтверждают, что прием витамина D₃ является безопасной и экономически эффективной формой лечения,

которая может значительно улучшить исход у некоторых детей с РАС, особенно в раннем возрасте [52].

Изучается влияние витамина D на течение резистентных к антиэпилептической терапии (АЭТ) форм эпилепсии. Первоначальный отчет продолжающегося экспериментального исследования в США перорального применения витамина D₃ в дозе 5000 МЕ/сут у пациентов с резистентными эпилептическими припадками свидетельствует, что при назначении высоких доз витамина D (до 5000 МЕ/сут) средняя частота приступов снизилась с 5,18 до 3,64 припадков в месяц через 6 недель и до 4,2 припадков в месяц через 12 недель [53]. Достаточно накоплено сведений о роли витамина D в патогенезе рассеянного склероза (РС) [54]. Эпидемиологические анализы подтверждают, что существует прямая причинно-следственная связь между широтой, воздействием солнца, статусом витамина D и риском рассеянного склероза. Витамин D влияет на регуляцию Т-лимфоцитов, а Т-лимфоциты, в свою очередь, играют роль в патогенезе рассеянного склероза [56].

Выводы

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о многообразии биологического значения витамина D, его неоспоримой роли в развитии и функционировании центральной нервной системы у детей. Задачей является обобщение имеющихся данных и формирование единой концепции по профилактике и лечению дефицита витамина D в детской популяции.

Библиографический список

1. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: пер. с англ. М.–СПб: БИНОМ: Невский диалект, 2000; 560.
2. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. Медицинский совет 2015; 18: 102–110.
3. Wierzbicka J., Piotrowska A., Zmijewski M.A. The renaissance of vitamin D. Acta Biochim Pol, 2014; 61 (4): 679–86.
4. Houston D.K. Vitamin D and Age-Related Health Outcomes: Movement, Mood, and Memory. Curr. Nutr. Rep. 2015; 4 (2): 185–200.
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266–81.
6. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci. 2004; 29: 12: 664–673.
7. Мальцев С.В., Архитова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань 2012; 120.
8. Мальцев С.В. Рахит. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литтрепа 2007; 285–297.
9. Sanderson S.L. Nutritional Strategies in Gastrointestinal Disease. Canine and Feline Gastroenterology 2013; 409–428.
10. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. Curr. Osteoporos. Rep. 2009; 7: 58–63.
11. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. J. Biol. Chem. 2002; 277: 25–32.
12. Мальцев С.В., Архитова Н.Н. Витамин D в практике педиатра. Практическая медицина. 2008; 06 (08): 12–23.
13. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. Педиатрия 2011; 90, 6; 113–119.
14. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Exp. Biol. Med. 2010; 235 (9): 1034–1045.
15. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy:

effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018; 236 (2): 93–103.

16. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 113–130.

17. *Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P.* Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016; 7: 43.

18. *Li N., Wu H.M., Hang F.* Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetalmaternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017; 50 (11): 6527.

19. *Munger K.L., Aivo J., Hongell K.* Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–519.

20. *Taberi M., Babeiraei A., Foroushani A.R.* Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015; 141 (6): 799–806.

21. *Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю.* Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания* 2013; 11: 27–31.

22. Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа. М. 2015; 112.

23. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

24. *Hanieh S., Ha T.T., Simpson J.A., Thuy T.T., Khuong N.C., Thoang D.D., Tran T.D., Tuan T., Fisher J., Biggs B.A.* Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS. One.* 2014; 9 (6).

25. *Zhu P., Tong S.L., Hao J.H., Tao R.X., Huang K., Hu W.B., Zhou Q.F., Jiang X.M., Tao F.B.* Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J. Nutr.* 2015; 145 (6): 1232–38.

26. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

27. *Turner K.M., Young J.W., McGrath J.J., Eyles D.W., Burne T.H.* Cognitive performance and response inhibition in developmentally vitamin D (DVD)-deficient rats. *Behav. Brain. Res.* 2013; 242: 47–53.

28. *Grecksch G., Ruthrich H., Holtt V., Becker A.* Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrino.* 2009; 34 (1): 258–64.

29. *Abhijit Chaudhuri.* Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2005; 64 (3): 608–18.

30. *Sberrill J Brown.* The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (6): 1158–61.

31. *DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C.* Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39 (5): 458–84.

32. *Rita Moretti, Maria Elisa Morelli, Paola Caruso.* Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2245.

33. *Natalie J. Groves, John J. McGrath, Thomas H.J. Burne.* Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34: 117–41.

34. *Sultan S., Taimuri U., Basnan S.A., Al-Orabi W.K., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A.* Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020; 2020: 6097820.

35. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Галустян А.Н., Волков А.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н., Рудаков К.В.* Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 201; 94 (2): 175–84.

36. *Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimobama S., Akaike A.* Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40 (6): 761–71.

37. *Brion F., Dupuis Y.* Calcium and monoamine regulation: role of vitamin D nutrition. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1980; 58 (12): 1431–34.

38. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

39. *Małgorzata Wrzosek, Jacek Łukaszkiwicz, Michał Wrzosek, Andrzej Jakubczyk, Halina Matsumoto, Paweł Piątkiewicz, Maria Radziwoń-Zaleska, Marcin Wojnar, Grażyna Nowicka.* Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (2): 271–8.

40. *Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С.* Нейротрофины и адаптация

к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала»; (краткий обзор). *Вестник науки и образования. Русская секция* 2020; 1.

41. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Гоголева И.В., Майорова Л.А.* Нейростероидные эффекты витамина D. роль в педиатрии. *Фарматека* 2015; 11: 78–87.

42. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М. 2015; 464.

43. *Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., Яцык Т.Э., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елжина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А.* Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 1: 62–70.

44. *Nassar M.F., Amin D.A., Hamed A.I., Nassar J.F., Abou-Zeid A.E., Attaby M.A.* Vitamin D status and scholastic achievement in middle age childhood. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2012; 42 (2): 349–58.

45. *Frandsen T.B., Pareek M., Hansen J.P., Nielsen C.T.* Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC. Res. Notes.* 2014; 7: 528.

46. *Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L.* Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 50: 210–19.

47. *Giovanni Battista Dell'Isola, Eleonora Tulli, Rossella Sica, Valerio Vinti, Elisabetta Menconi, Giuseppe Di Cara, Pasquale Striano, Alberto Verrotti.* The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5983.

48. Magdalena Nowaczewska, Michał Wiśniński, Stanisław Osiniński, Henryk Kaźmierczak. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 243.

49. Тютюникова Н.Б. Расстройства аутистического спектра. *Архивариус* 2019; 11 (44).

50. Martina Siracusano, Assia Riccioni, Roberta Abate, Arianna Benvenuto, Paolo Curatolo, Luigi Mazzone. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (21): 2460–2474.

51. Junyan Feng, Ling Shan, Lin Du, Bing Wang, Honghua Li, Wei Wang, Tiantian Wang, Hanyu Dong, Xiaojing Yue, Zhida Xu, Wouter G Staal, Feiyong Jia. Clinical improvement following vitamin D₃ supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (5): 284–290.

52. John Jacob Cannell. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 183–193.

53. Christopher M DeGiorgio, Dieter Hertling, Ashley Curtis, Diana Murray, Daniela Markovic. Safety and tolerability of Vitamin D₃ 5000 IU/day in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 195–197.

54. Жданова Л.И., Томилов И.А., Шнайдер Н.А., Ботьяновская О.В. Рассеянный склероз у детей. *Вестник Клинической больницы* 2008; 51; 2.

55. Charles Pierrot-Deseilligny, Jean-Claude Souberbielle. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.

REFERENCES

1. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment. Translated from English. Moscow – St. Petersburg: BINOM: Nevsky dialect 2000; 560 (in Russian).

2. Schwartz G.Ya. Renaissance of vitamin D: molecular biological, physiological and phar-

macological aspects. *Medical Council* 2015; 18: 102–110 (in Russian).

3. Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol* 2014; 61 (4): 679–86.

4. Houston D.K. Vitamin D and Age-Related Health Outcomes: Movement, Mood, and Memory. *Curr. Nutr. Rep.* 2015; 4 (2): 185–200.

5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–81.

6. Prosser, D.E., Jones, G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004; 29 (12): 664–673.

7. Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin D, calcium and phosphates in healthy children and in pathology. *Kazan* 2012; 120 (in Russian).

8. Maltsev S.V. *Rickets* Rational pharmacotherapy of children's diseases. Moscow: Litterra 2007; 285–297 (in Russian).

9. Sanderson S.L. Nutritional Strategies in Gastrointestinal Disease. *Canine and Feline Gastroenterology* 2013; 409–428.

10. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 58–63.

11. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 25–32.

12. Maltsev S.V., Arkhipova N.N. Vitamin D in the practice of pediatrician. *Practical medicine* 2008; 06 (08): 12–23 (in Russian).

13. Spirichev V.B. About the biological effects of vitamin D. *Pediatrics* 2011; 90 (6): 113–119 (in Russian).

14. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol. Med*. 2010; 235 (9): 1034–1045.

15. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018; 236 (2): 93–103.

16. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 113–130.
17. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016; 7: 43.
18. Li N., Wu H.M., Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetalmaternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017; 50 (11): 6527.
19. Munger K.L., Aivo J., Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–519.
20. Taberi M., Babeiraei A., Forousbani A.R. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015; 141 (6): 799–806.
21. Reusbeva S.V., Panicheva E.A., Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The importance of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *The successes of modern natural science* 2013; 11: 27–31 (in Russian).
22. Vitamin D deficiency in children and adolescents in the Russian Federation: modern approaches to correction: National program. Moscow 2015; 112 (in Russian).
23. Minna Sucksdorff, Alan S. Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.
24. Hanieb S., Ha T.T., Simpson J.A., Thuy T.T., Khuong N.C., Thoang D.D., Tran T.D., Tuan T., Fisher J., Biggs B.A. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS. One.* 2014; 9 (6).
25. Zbu P., Tong S.L., Hao J.H., Tao R.X., Huang K., Hu W.B., Zhou Q.F., Jiang X.M., Tao F.B. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J. Nutr.* 2015; 145 (6): 1232–38.
26. Minna Sucksdorff, Alan S. Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.
27. Turner K.M., Young J.W., McGrath J.J., Eyles D.W., Burne T.H. Cognitive performance and response inhibition in developmentally vitamin D (DVD)-deficient rats. *Behav. Brain. Res.* 2013; 242: 47–53.
28. Grecksch G., Ruthrich H., Holtt V., Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrino.* 2009; 34 (1): 258–264.
29. Abhijit Chaudhuri. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2005; 64 (3): 608–618.
30. Sherrill J. Brown. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (6): 1158–1161.
31. DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39 (5): 458–84.
32. Rita Moretti, Maria Elisa Morelli, Paola Caruso. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2245.
33. Natalie J Groves, John J McGrath, Thomas H J Burne. Vitamin D as a neurosteroid

affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34: 117–41.

34. Sultan S., Taimuri U., Basnan S.A., Al-Orabi W.K., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020; 2020: 6097820.

35. Torshin I.YU., Limanova O.A., Sardaryan I.S., Gromova O.A., Malyavskaya S.I., Grishina T.R., Galustyan A.N., Volkov A.Yu., Kalacheva A.G., Gromov A.N., Rudakov K.V. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2015; 94 (2) (in Russian).

36. Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimobama S., Akaike A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40 (6): 761–771.

37. Brion F., Dupuis Y. Calcium and monoamine regulation: role of vitamin D nutrition. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1980; 58 (12): 1431–1434.

38. Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

39. Małgorzata Wrzosek, Jacek Lukasz-kiewicz, Michał Wrzosek, Andrzej Jakubczyk, Halina Matsumoto, Paweł Piątkiewicz, Maria Radziwoń-Zaleska, Marcin Wojnar, Grażyna Nowicka. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (2): 271–278.

40. Kryzbanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Neurotrophins and Adaptation

to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity» (Mini-Review). *Vestnik Mezhdunarodnoj akademii nauk. Russkaya sekciya* 2020; 1 (in Russian).

41. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Maiorova L.A. Neurosteroid effects of vitamin D. role in pediatrics. *Pharmateka* 2015; 11: 78–87 (in Russian).

42. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift. Ed. E.I. Guseva, I.N. Zakharova. Moscow 2015; 464 (in Russian).

43. Zabarova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vablova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanuk F.P., Klimov L.Y., Elkina T.N., Pirojkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Vasileva S.V., Mozzhubina M.V., Evseeva E.A. Vitamin D deficiency in young children in Russia (results of a multicenter study – winter 2013–2014). *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2014; 93 (2) (in Russian).

44. Nassar M.F., Amin D.A., Hamed A.I., Nassar J.F., Abou-Zeid A.E., Ataby M.A. Vitamin D status and scholastic achievement in middle age childhood. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2012; 42 (2): 349–58.

45. Frandsen T.B., Pareek M., Hansen J.P., Nielsen C.T. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC. Res. Notes.* 2014; 7: 528.

46. Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 50: 210–219.

47. Giovanni Battista Dell'Isola, Eleonora Tulli, Rossella Sica, Valerio Vinti, Elisabetta Mencaroni, Giuseppe Di Cara, Pasquale Striano, Alberto Verrotti. The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5983.

48. Magdalena Nowaczewska, Michał Wiśniński, Stanisław Osiniński, Henryk Kaźmierczak. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 243.

49. Tyutyunnikova N.B. Autism spectrum disorders. *Archivarius* 2019; 11 (44) (in Russian).

50. Martina Siracusano, Assia Riccioni, Roberta Abate, Arianna Benvenuto, Paolo Curatolo, Luigi Mazzone. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (21): 2460–2474.

51. Junyan Feng, Ling Shan, Lin Du, Bing Wang, Honghua Li, Wei Wang, Tiantian Wang, Hanyu Dong, Xiaojing Yue, Zhida Xu, Wouter G Staal, Feiyong Jia. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (5): 284–290.

52. John Jacob Cannell. Vitamin D and autism; what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 183–193.

53. Christopher M DeGiorgio, Dieter Hertling, Ashley Curtis, Diana Murray, Daniela Markovic. Safety and tolerability of Vitamin D3 5000 IU/day in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 195–197.

54. Zhdanova L.I., Tomilov I.A., Schneider N.A., Botyanovskaia O.V. Multiple sclerosis in children. *Bulletin of the Clinical Hospital* 2008; 51: 2 (in Russian).

55. Charles Pierrot-Deseilligny, Jean-Claude Souberbielle. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.06.2022

Одобрена: 20.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Калашникова, Т.П. Влияние витамина D на развитие мозга в процессе онтогенеза: обзор литературы / Т.П. Калашникова, А.В. Поповская, А.В. Минасанова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 69–79. DOI: 10.17816/pmj39569-79

Please cite this article in English as: Kalashnikova T.P., Popovskaya A.V., Minasanova A.V. Effect of vitamin D on brain development during ontogenesis: literature review. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 69-79. DOI: 10.17816/pmj39569-79

Научный обзор
УДК 616.441-008.63
DOI: 10.17816/pmj39580-92

ПОСТРАНСКРИПЦИОННЫЕ МИКРО-РНК В ДИАГНОСТИКЕ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А. Лукьянов**, *С.В. Сергийко*, *Т.Е. Ильина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

POST-TRANSCRIPTIONAL MICRO-RNAs IN DIAGNOSTICS AND PERSONALIZATION OF TREATMENT IN PATIENTS WITH THYROID TUMORS: LITERARY REVIEW

S.A. Lukyanov**, *S.V. Sergiyko*, *T.E. Ilyina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Среди нерешенных проблем в лечении пациентов с узловой патологией щитовидной железы остается большое количество диагностических операций, связанное с трудностями цитологической диагностики фолликулярных неоплазий, ограниченными возможностями в дооперационной оценке злокачественного потенциала рака щитовидной железы. Снижение эффективности таргетной терапии у больных радиоодрезистентным раком щитовидной железы происходит из-за способности опухоли активировать параллельные пролиферативные сигнальные пути. Предполагается, что ключ к решению этих проблем находится в понимании различных генетических изменений опухолевой клетки, таких как точечные мутации, вставки и делеции, слияния генов, перестройки или транслокации генов. Особое место в этом списке занимают микро-РНК. Это класс малых некодирующих РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и тем самым участвуют в дифференцировке, пролиферации, ангиогенезе клеток, устойчивости к апоптозу и активации метастазирования рака щитовидной железы. Данный обзор содержит информацию о микро-РНК, выявляемых при различных типах

© Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Ильина Т.Е., 2022

тел. +7 351 262 19 54

e-mail: 11111@mail.ru

[Лукьянов С.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры общей и детской хирургии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>; eLibrary SPIN: 9933-8710; Сергийко С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>; eLibrary SPIN: 5558-1362; Ильина Т.Е. – ассистент и аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>].

© Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Ilyina T.E., 2022

tel. +7 351 262 19 54

e-mail: 11111@mail.ru

[Lukyanov S.A. (*contact person) – Assistant, Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>; eLibrary SPIN: 9933-8710; Sergiyko S.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>; eLibrary SPIN: 5558-1362; Ilyina T.E. – Assistant, post-graduate student, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after V.L. Kovalenko, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>].

опухолей щитовидной железы, представляющих диагностический, прогностический и терапевтический интерес. В то время как некоторые из них уже внедрены в рутинную практику, другие являются новыми и требуют дополнительных исследований перед клиническим применением.

Ключевые слова. Фолликулярная опухоль, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование.

Among the unsolved problems in the treatment of patients with nodular thyroid pathology, there is a large number of diagnostic operations associated with difficulties in cytological diagnostics of follicular neoplasia, limited by opportunities in preoperative assessment of the malignant potential of thyroid cancer. A decrease in the effectiveness of targeted therapy in patients with radioiodoresistant thyroid cancer occurs due to the ability of the tumor to activate parallel proliferative signaling pathways. It is assumed that the key to solving these problems lies in understanding various genetic changes in the tumor cell, such as point mutations, insertions and deletions, gene merges, rearrangements or gene translocations. A special place in this list is occupied by microRNAs. It is a class of small non-coding RNAs, which regulate post-transcriptional gene expression and thereby participate in cell differentiation, proliferation, angiogenesis, apoptosis resistance and activation of thyroid cancer metastasis. This review contains information about microRNAs detected in various types of thyroid tumors of diagnostic, prognostic and therapeutic interest. While some of them have been introduced into routine practice, others are new and require additional research before clinical use.

Keywords. MicroRNAs, thyroid cancer, molecular genetic testing.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы и имеет тенденцию к увеличению во всех странах мира [1]. РЩЖ встречается примерно в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [2], и обычно представлен в виде узловых образований, которые выявляются у 19–35 % населения по данным ультразвуковых исследований и у 8–65 % по данным аутопсии [3–6].

Сложность в диагностике новообразований щитовидной железы обусловлена тем, что они варьируются от доброкачественной фолликулярной аденомы (ФА) и новообразований низкого риска с пограничным или неопределенным статусом до злокачественных опухолей. Новообразования низкого риска включают неинвазивную фолликулярную опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP) и опухоли щитовидной железы с неопределенным злокачественным потенциалом. К РЩЖ относятся высокодифференцированные опухоли фолликулярно-клеточного происхождения, включающие папиллярный рак (ПР), фолликулярный рак

(ФР), онкоцитарные (Гортле-клеточные) карциномы (ГКК) и низкодифференцированные карциномы щитовидной железы. Анапластическая карцинома щитовидной железы (АР) представляет собой недифференцированную злокачественную опухоль фолликулярного происхождения из клеток щитовидной железы, которая является одной из самых агрессивных среди всех злокачественных опухолей человека. Медулярная карцинома щитовидной железы (МР) возникает из парафолликулярных С-клеток, продуцирующих кальцитонин [7].

Поскольку рак щитовидной железы охватывает широкий спектр опухолей, различающихся по своим молекулярным, гистологическим особенностям и клиническому течению, существует необходимость в выявлении надежных маркеров для его точной диагностики и лечения.

Во-первых, такие маркеры необходимы для улучшения дооперационной диагностики узлов щитовидной железы, так как 15–30 % пациентов по результатам предоперационного цитологического заключения попадают в группу «неопределенных» заключений (III и IV группа по классификации

Bethesda, 2017) и подвергаются в последующем хирургическому лечению. При этом от 70 до 80 % узлов щитовидной железы в конечном итоге по результатам послеоперационного гистологического исследования оказываются доброкачественными, а сама операция – ненужной [8–10].

Во-вторых, более чем у 90 % больных РЩЖ опухоли являются высокодифференцированными и имеют хороший прогноз с 5-летней выживаемостью от 91 до 98 % [11]. Тем не менее у 7 % пациентов наблюдаются рецидивы заболевания после хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом, которые снижают качество и продолжительность жизни больных [12]. Ключевым вопросом персонализации тактики ведения пациентов с РЩЖ является прогнозирование риска рецидива заболевания на дооперационном этапе. Существующие системы стратификации риска рецидива базируются в основном на клинических данных (экстра-тиреоидный рост, гистологический тип опухоли и др.), которые в большинстве случаев не доступны на дооперационном этапе, и поэтому ограничивают применение органосохраняющих операций [13].

В-третьих, несмотря на благоприятный прогноз РЩЖ, 15–20 % случаев дифференцированных форм рака щитовидной железы и АР остаются устойчивыми к стандартным методам лечения, включая терапию радиоактивным йодом. Около 30 % случаев МР имеют рецидивы после операции [14]. Понимание молекулярных механизмов развития РЩЖ привело к созданию таргетных препаратов и методов лечения (сорафениб и леватиниб для радиойодрефрактерного дифференцированного РЩЖ и вандетаниб и кабозантиниб для МР). Эти передовые методы лечения оказывают определенное действие, блокируя клеточные пути пролиферации клеток. Однако их способность улучшать общую выживаемость пациентов по-

прежнему сдерживается рядом факторов, среди которых – способность опухоли активировать параллельные пролиферативные сигнальные пути, отличные от каскадов, блокируемых данными препаратами, и сверхэкспрессия некоторых рецепторов тирозинкиназы [15]. Эти факты побуждают к поиску новых стратегий лечения запущенных случаев РЩЖ.

В последние годы активно обсуждается роль малых некодирующих регуляторных РНК в онкогенезе различных опухолей. Эти молекулы ответственны за так называемый феномен РНК-интерференции. У простейших РНК-интерференция обеспечивает защиту от вирусов. У более развитых организмов этот механизм отвечает за активность генов. Суть РНК-интерференции заключается в подавлении экспрессии гена на стадии транскрипции или трансляции с помощью комплементарных микро-РНК, поэтому функции этих молекул крайне разнообразны – фактически они выступают основными небелковыми регуляторами синтеза белков. Микро-РНК не отменяют, а дополняют «классическую» схему регуляции генов (индукторы, супрессоры, компактизация хроматина и т.д.) и тем самым играют важную роль в различных биологических процессах, включая развитие, дифференцировку, апоптоз и пролиферацию клеток [16–18].

ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ЭКСПРЕССИИ МИКРО-РНК

Накопленные знания в оценке генетического профиля при различных типах опухолей щитовидной железы позволили создать коммерческие диагностические панели молекулярно-генетического тестирования (МГТ) для дооперационной диагностики РЩЖ. Основной целью молекулярно-генетического тестирования является исследование

неопределенных цитологических заключений ТАБ и выявление пациентов, которые могут избежать ненужных хирургических операций, при этом минимизируя риск наличия рака. Для этого требуется, чтобы тест обладал высокой чувствительностью и высоким отрицательным прогностическим значением (ПЦОР). Еще несколько лет назад такое использование молекулярного тестирования в основном ограничивалось академическими исследованиями. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) 2020 г., применение молекулярно-генетического тестирования уже можно рассматривать как альтернативу операции при неопределенных результатах ТАБ. Наиболее изученными и применяемыми молекулярно-генетическими тестами (МГТ) на рынке США на сегодня являются Afirma GSC, ThyGenXpThyraMir и ThyroSeq [19].

Молекулярное тестирование на дооперационной стадии на данный момент не стандартизовано. Используется несколько подходов: выявление соматических точечных замен (например, в генах BRAF и RAS) и транслокаций (например, RET-PTC, PAX8-PPAR γ) [20, 21]. Другие подходы подразумевают использование профиля экспрессии белок-кодирующих генов [22] или микроРНК [23] для диагностики узлов с неопределенным цитологическим заключением. Есть также варианты, объединяющие анализ соматических мутаций, уровней мРНК и микроРНК [24]. В России на сегодняшний день известен МГТ «Тиройд-ИНФО», который разработан и валидизирован коллективом авторов из Института молекулярной и клеточной биологии (ИМКБ СО РАН). Данный диагностический тест позволяет выявлять и типировать злокачественные опухоли ЩЖ с помощью анализа нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах: онкогена HMGA2, миРНК-146b, -221, -375, -31 и

-551b, соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определения мутации BRAF V600E [25].

Считается, что для клинического применения МГТ должен «пропускать» не более 5 % злокачественных опухолей щитовидной железы на дооперационном этапе (как при цитологическом заключении Bethesda II), что соответствует предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР) 95 % и указано в руководящих требованиях NCCN для определения тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы [26]. Доля ложноположительных заключений (ПЦПР) цитологического исследования узлов щитовидной железы, отнесенных к категории «неопределенных» (Bethesda III, IV) и, как следствие, количество диагностических операций составляет более 70 %, то есть положительная предсказательная ценность не превышает 30 %. Таким образом, любое МГТ, где ПЦПР будет выше 30 % уже имеет огромное клиническое значение для снижения количества ненужных операций.

Одним из первых МГТ была панель из семи генов, предназначенная для оценки точечных мутаций в гене BRAF (V600E и K601E), H-, K- и N-RAS, а также перестройки RET/PTC 1/3 и PAX8/PPARg [27, 28]. Это исследование выявило генетические изменения в 70 % образцов рака щитовидной железы. В результате были созданы два коммерческих теста: ThyGenX+ThyraMIR (расширена панелью из 10 микро-РНК) и ThyroSeq (представляет собой расширенную мультигенную панель). Первоначальный отчет о клинической валидации ThyGenX+ThyraMIR представлял собой многоцентровое исследование, включавшее 109 цитологических образцов с заключением Bethesda III и Bethesda IV и с известным гистопатологическим послеоперационным заключением [29]. Чувствительность и специфичность бы-

ли 89 и 85 % соответственно. Текущая версия расширила панель по определению ДНК и РНК и теперь называется ThyGeNEXT+ThyraMIR. Исследование этого МГТ, проведенное на основании анализа 197 пунктатов щитовидной железы, показало повышение чувствительности до 95 % и специфичности до 90 % [24].

Другой коммерческий МГТ ThyroSeq был оценен в двух вариантах: ThyroSeq v2 протестирован на 56 генах, связанных с щитовидной железой, включая точечные мутации, слияния генов и экспрессию генов, ThyroSeq v3 расширил число тестируемых генов до 112, включая изменения числа копий в 10 областях генома [20]. Многоцентровое проспективное слепое исследование ThyroSeq v3, включающее 247 образцов Bethesda III и Bethesda IV, показало чувствительность 94 %, специфичность 82 % с распространенностью рака 28 % [30].

Используя другую стратегию, Afirma (GSC) представила панель на основе РНК, которая была специально отобрана для ассоциации с доброкачественными узлами [31]. После первоначальных исследований по валидации были добавлены дополнительные маркеры экспрессии для медуллярного рака щитовидной железы, Гюртле-клеточных опухолей, мутации BRAF и слияний RET / PTC. Это МГТ получило название Afirma (GSC) [19]. Многоцентровое исследование, включающее 265 образцов Bethesda III, IV и V, показало, что чувствительность данного теста составила 91 %, а специфичность 68 % [32].

Наиболее полно диагностическую ценность зарубежных МГТ раскрывает метаанализ 2021 г., проведенный на основании 35 исследований, опубликованных с 2012 по 2019 г., который обобщает данные от 7565 пациентов [33]. Показатели отечественного МГТ «Тиройд-ИНФО» можно считать сопоставимыми с зарубежными аналогами [25] (таблица).

Сравнение зарубежных и отечественного МГТ

Диагностические характеристики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Тиройд-ИНФО	89 (74–97)	94,1 (90–96)
Afirma (GSC)	91 (79–98)	68 (60–76)
ThyGenX+ThyraMir	89 (73–97)	85 (75–92)
ThyroSeq version 3	94 (86–98)	82 (75–87)

МИКРО-РНК КАК МАРКЕРЫ АГРЕССИВНОСТИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку ПР является наиболее распространенным раком щитовидной железы, большинство исследований экспрессии микро-РНК было проведено в образцах именно этой опухоли. Было показано, что в сравнении с доброкачественными опухолями при ПР постоянно повышена экспрессия микро-РНК-21, -127, -136, -146b, -221, -222 и -181b [34, 35]. Из них установлено, что сверхэкспрессия микро-РНК-221, -222 и -146b была связана с неблагоприятными клинико-патологическими признаками, такими как экстракapsулярная инвазия, наличие метастазов, более поздняя стадия заболевания [36]. Повышенная экспрессия микро-РНК-136, -21 и -127 была связана с отдаленными метастазами и персистенцией рака [37]. Также имеются данные о снижении экспрессии определенных микро-РНК в ПР. К ним относятся микро-РНК-145, -451, -613 и -137 [36].

При ФР данные литературы об экспрессии различных микро-РНК ограничены. Обнаружено, что при фолликулярном раке щитовидной железы, как и при ПР, повышено содержание микро-РНК-146b и -221 [38]. В образцах ФР и ГКК также повышена экспрессия микро-РНК-182, -183, -221, -222 и -125a-3p, и понижена микро-РНК-542-5p, -574-3p, -455 и -199a по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы. микро-РНК-885-5p повышена только при ГКК [39]. Существует мало данных о прогностической роли микро-

РНК при ФР. Показано, что широкоинвазивный ФР и высокая частота метастазирования с большей вероятностью ассоциируются с более высокими уровнями микро-РНК-221-3р, -222-3р, -222-5р, -10b и -92a. Прогнозировать метастатический потенциал минимально инвазивного ФР можно с помощью микро-РНК-10b [40].

АР также демонстрирует повышенную экспрессию микро-РНК-146b, -221 и -222. Еще для этого типа рака характерно снижение экспрессии микро-РНК семейств -200 (-200a, -200b и -200c) и -30 (-30a, -30b, -30c, -30d и -30e). Обе эти микро-РНК регулируют эпителиально-мезенхимальный переход [36, 41, 42].

Для МР характерна повышенная экспрессия микро-РНК-21, -183 и -375, что также связано с плохим клиническим прогнозом [43–45].

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРО РНК ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку нарушение регуляции микро-РНК можно наблюдать при многих заболеваниях, возросла возможность их использования в качестве терапевтических средств. Недавние исследования, проведенные на людях и животных, показывают, что микро-РНК могут стать новым видом терапии [46]. Такие характеристики микро-РНК, как малый размер, и их химическая устойчивость, и относительно простая молекулярная структура, делают эти вещества привлекательными с точки зрения разработки новых лекарственных средств. Эффект, который повышенная экспрессия микро-РНК оказывает на жизнедеятельность клетки, может быть устранен с помощью ингибиторов или антимикро-РНК. Это синтетическими молекулы, которые могут быть использованы для предотвращения связывания микро-РНК со своей мишенью.

Напротив, когда экспрессия микро-РНК снижена, можно её увеличить доставкой в клетку соответствующих синтетических микро-РНК [47]. Пока ни в одном исследовании не сообщалось о клиническом применении микро-РНК для лечения рака щитовидной железы, хотя его сильный потенциал упоминался во многих доклинических исследованиях. Например, ингибирование микро-РНК-339 и -146b повышает экспрессию натрий-йод-импортера в опухолях щитовидной железы, что позволяет клеткам РЩЖ увеличить поглощение радиоактивного йода и тем самым может усилить эффект от проводимой радиоiodтерапии [48].

Различные биотехнологические и фармацевтические компании уже начали разрабатывать продукты, использующие микро-РНК-терапию. Однако ученые столкнулись с двумя проблемами, которые необходимо устранить для реализации данной идеи [49]. В отличие от ДНК, молекулы РНК очень нестабильны, поскольку они содержат химическую группу 2'-ОН. Другая проблема заключается в том, что необходима точная доставка РНК в органы-мишени. Решение этих проблем возможно путем создания для доставки специфических лизосом, содержащих лечебные микро-РНК [50].

Выводы

Многочисленные публикации убедительно доказали целесообразность применения молекулярно-генетических исследований для дифференциальной диагностики узлов щитовидной железы у пациентов с «неопределенными» цитологическими заключениями, при этом прогностическая ценность отечественной тест-системы «Тиройд-Инфо» оказалась сопоставимой с зарубежными аналогами. Все это указывает на необходимость включения данного вида исследования в российские клинические рекомендации и медицинские

стандарты диагностики и лечения пациентов с узловой патологией щитовидной железы. Возможность прогнозирования риска рецидива и агрессивности течения РЩЖ на основании оценки уровня экспрессии различных микро-РНК можно считать уже доказанной, однако до внедрения этих данных в клиническую практику необходимы обобщающие метаанализы накопленных исследований. Первые попытки использования микро-РНК в качестве терапевтических препаратов и мишеней при РЩЖ также являются многообещающими.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M. Very High Prevalence of Thyroid Nodules Detected by High Frequency (13 MHz) Ultrasound Examination. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009; 39: 699–706.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1–133.
3. Keh S.M., El-Shummar S.K., Palmer T., Absan S.F. Incidence of Malignancy in Solitary Thyroid Nodules. *J. Laryngol. Otol.* 2015; 129: 677–681.
4. Kakudo K., Bychkov A., Bai Y., Li Y., Liu Z., Jung C.K. The New 4th Edition World Health Organization Classification for Thyroid Tumors, Asian Perspectives. *Pathol. Int.* 2018; 68: 641–664.
5. Suteau V., Munier M., Briet C., Rodien P. Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12992.
6. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 901–911.
7. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organ. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France 2017; Chapter 2 Tumours of the Thyroid Gland: 65–143.
8. Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C. Triage of the Indeterminate Thyroid Aspirate: What Are the Options for the Practicing Cytopathologist? *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 477–485.
9. Baloch Z.W. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36: 425–437.
10. Сергейко С.В., Лукьянов С.А., Тумов С.Е., Вереякина 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.
11. Goldfarb M., Casillas J. Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv* 2014; 394–401.
12. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Sbraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon L., Benbassat C. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract.* 2017; 23 (10): 1193–1200.
13. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid

Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–33.

14. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. Atlanta: G.A.C.S 2017.

15. *Bikas A. et al.* Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016: 1–15.

16. *Mansoori B., Mobammadi A., Shirjang S. and Baradaran B.* Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)* 2015; 61: 1–10.

17. *Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C.* Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–311.

18. *Ren B.* Transcription: Enhancers make non-coding RNA. *Nature* 2010; 465: 173–174.

19. *Kelly L.M., Barila G., Liu P., Evdokimova V.N., Trivedi S., Panebianco F., Gandhi M., Carty S.E., Hodak S.P., Luo J.* Identification of the Transforming STRN-ALK Fusion as a Potential Therapeutic Target in the Aggressive Forms of Thyroid Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111: 4233–4238.

20. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутов С.Е.* Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований. *Опухоли головы и шеи* 2020; 10 (1): 93–100.

21. *Boufraqech M., Klubo-Gwiezdzinska J., Kebebew E.* MicroRNAs in the Thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 603–619.

22. *Park J.-L., Kim S.-K., Jeon S., Jung C.-K., Kim Y.-S.* MicroRNA Profile for Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021; 13: 632.

23. *Wojtas B., Ferraz C., Stokowy T., Hauptmann S., Lange D., Dralle H., Musholt T., Jarzab B., Paschke R., Eszlinger M.* Differential MiRNA Expression Defines Migration and Re-

duced Apoptosis in Follicular Thyroid Carcinomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 388: 1–9.

24. *Dettmer M., Vogetseder A., Durso M.B., Moch H., Komminoth P., Perren A., Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N.* MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E1–E7.

25. *Jikuzono T., Kawamoto M., Yoshitake H., Kikuchi K., Akasu H., Isbikawa H., Hirokawa M., Miyauchi A., Tsuchiya S., Shimizu K.* The MiR-221/222 Cluster, MiR-10b and MiR-92a Are Highly Upregulated in Metastatic Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2013; 42: 1858–1868.

26. *Fuziwara C.S., Kimura E.T.* MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 743450.

27. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутов С.Е.* Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2021; 11 (1): 34–40.

28. *Abraham D., Jackson N., Gundara J.S., Zhao J., Gill A.J., Delbridge L., Robinson B.G., Sidhu S.B.* MicroRNA Profiling of Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer Identifies Predictors of Nodal Metastasis, Prognosis, and Potential Therapeutic Targets. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 4772–4781.

29. *Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C.* The PDCD4/MiR-21 Pathway in Medullary Thyroid Carcinoma. *Hum. Pathol.* 2015; 46: 50–57.

30. *Chu Y.-H., Lloyd R.V.* Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr. Pathol.* 2016; 27: 312–324.

31. *Chudova D., Wilde J.I., Wang E.T.* Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5296–5304.

32. *Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W.* Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules

with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367: 705–715.

33. *Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E.* Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 649522.

34. *Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271 (3): e21–e93.

35. *Nikiforova M.N., Mercurio S., Wals A., Barbi de Moura M., Callenberg K., Santana-Santos L., Gooding W.E., Yip L., Ferris R.L., Nikiforov Y.E.* Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124: 1682–1690.

36. *Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B.* Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid* 2014; 24: 1479–1487.

37. *Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J., Barth N.M., Blevins T., Dub Q.Y., Ghossein R.A., Harrell R.M., Huang J., Kennedy G.C., Kim S.Y., Kloos R.T., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Sadow P.M., Shanik M.H., Sosa J.A., Traweek S.T., Walsb P.S., Whitney D., Yeh M.W., Ladenson P.W.* 2018 Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg* Published online 2018; 1153.

38. *Santos M.T.D., Buzolin A.L., Gama R.R., Silva E.C.A.D., Dufloth R.M., Figueiredo D.L.A., Carvalho A.L.* Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid.* 2018; 22.

39. *Lupo M.A., Walts A.E., Sistrunk J.W.* Multiplatform molecular test performance in

indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48 (12): 1254–1264.

40. *Titov S., Demenkov P.S., Lukyanov S.A.* 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.

41. *Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L.* NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 (12): 1429–1440.

42. *Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M.* Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (6): 2092–2098.

43. *Cantara S., Capezzone M., Marchisotta S.* Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1365–1369.

44. *Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E.* Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2743–2750.

45. *Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S.* Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 204–212.

46. *Christopher A.F., Kaur R.P., Kaur G., Kaur A., Gupta V., Bansal P.* MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspectives in Clinical Research* 2016; 7 (2): 68–74.

47. *Li Z., Rana T.M.* Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13 (8): 622–638.

48. *Wójcicka A., Kolanowska M., Jaz-dżewski K.* Mechanisms IN endocrinology:

microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174 (3): R89–R98.

49. *Bonneau E., Neveu B., Kostantin E., Tsongalis G.J., De Guire V.* How close are miRNAs from clinical practice? a perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC* 2019; 30 (2): 114–127.

50. *Krystal Santiago, Yan Chen Wongworawat, Salma Kban.* Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology* 2020; 2020: 14.

REFERENCES

- Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M.* Very High Prevalence of Thyroid Nodules Detected by High Frequency (13 MHz) Ultrasound Examination. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009; 39: 699–706.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1–133.
- Keb S.M., El-Shummar S.K., Palmer T., Absan S.F.* Incidence of Malignancy in Solitary Thyroid Nodules. *J. Laryngol. Otol.* 2015; 129: 677–681.
- Kakudo K., Bychkov A., Bai Y., Li Y., Liu Z., Jung C.K.* The New 4th Edition World Health Organization Classification for Thyroid Tumors, Asian Perspectives. *Pathol. Int.* 2018; 68: 641–664.
- Suteau V, Munier M, Briet C, Rodien P.* Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12992.
- Dean D.S., Gharib H.* Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 901–911.
- Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J.* WHO Classification of Tumours of Endocrine Organ. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France: 2017; Chapter 2 Tumours of the Thyroid Gland: 65–143.
- Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C.* Triage of the Indeterminate Thyroid Aspirate: What Are the Options for the Practicing Cytopathologist? *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 477–485.
- Baloch Z.W.* Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36: 425–437.
- Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titiv S.E., Veryaskina Yu.A.* 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 Russian).
- Goldfarb M., Casillas J.* Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv* 2014; 394–401.
- Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Shraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon I., Benbassat C.* Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract.* 2017; 23 (10): 1193–1200.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–33.

14. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta: G.A.C.S 2017.

15. Bikas A. et al. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 1–15.

16. Mansoori B., Mohammadi A., Shirjang S., Baradaran B. Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)* 2015; 61: 1–10.

17. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–311.

18. Ren B. Transcription: Enhancers make non-coding RNA. *Nature* 2010; 465: 173–174.

19. Kelly L.M., Barila G., Liu P., Evdokimova V.N., Trivedi S., Panebianco F., Gandbi M., Carty S.E., Hodak S.P., Luo J. Identification of the Transforming STRN-ALK Fusion as a Potential Therapeutic Target in the Aggressive Forms of Thyroid Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111: 4233–4238.

20. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Reshetov I.V., Veryaskina Yu.A., Vazhenin A.V., Gostimsky A.V., Ippolitov L.I., Rogova M.O. Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2020; 10 (1): 93–100 (in Russian).

21. Boufraquech M., Klubo-Gwiedzinska J., Kebebew E. MicroRNAs in the Thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 603–619.

22. Park J.-L., Kim S.-K., Jeon S., Jung C.-K., Kim Y.-S. MicroRNA Profile for Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021; 13: 632.

23. Wojtas B., Ferraz C., Stokowy T., Hauptmann S., Lange D., Dralle H., Musholt T., Jarzab B., Paschke R., Eszlinger M. Differential MiRNA Expression Defines Migration and Reduced Apoptosis in Follicular Thyroid Carcinomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 388: 1–9.

24. Dettmer M., Vogetseder A., Durso M.B., Moch H., Komminoth P., Perren A., Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E1–E7.

25. Jikuzono T., Kawamoto M., Yosbitake H., Kikuchi K., Akasu H., Ishikawa H., Hirokawa M., Miyauchi A., Tsuchiya S., Shimizu K. The MiR-221/222 Cluster, MiR-10b and MiR-92a Are Highly Upregulated in Metastatic Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2013; 42: 1858–1868.

26. Fuziwara C.S., Kimura E.T. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 743450.

27. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Mudunov A.M., Dobrokhotova V.Z., Kozorezova E.S., Vorobyov S.L., Vazhenin A.V., Romanchisben A.F., Vabalaite K.V., Vilkova A.S., Timofeeva N.I., Ilina T.E. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021; 11 (1): 34–40 (in Russian).

28. Abraham D., Jackson N., Gundara J.S., Zhao J., Gill A.J., Delbridge L., Robinson B.G., Sidhu S.B. MicroRNA Profiling of Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer Identifies Predictors of Nodal Metastasis, Prognosis, and Potential Therapeutic Targets. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 4772–4781.

29. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C. The PDCD4/MiR-21 Pathway in Medullary Thyroid Carcinoma. *Hum. Pathol.* 2015; 46: 50–57.

30. Chu Y.-H., Lloyd R.V. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr. Pathol.* 2016; 27: 312–324.

31. Chudova D., Wilde J.I., Wang E.T. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5296–5304.

32. Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367: 705–715.
33. Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 649522. Published 2021 May 13.
34. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271 (3): e21-e93.
35. Nikiforova M.N., Mercurio S., Wals A., Barbi de Moura M., Callenberg K., Santana-Santos L., Gooding W.E., Yip L., Ferris R.L., Nikiforov Y.E. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124: 1682–1690.
36. Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid* 2014; 24: 1479–1487.
37. Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J., Barth N.M., Blevins T., Dub Q.Y., Ghossein R.A., Harrell R.M., Huang J., Kennedy G.C., Kim S.Y., Kloos R.T., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Sadow P.M., Shanik M.H., Sosa J.A., Tra-week S.T., Walsh P.S., Whitney D., Yeh M.W., Ladenson P.W. 2018 Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg* Published online 2018; 1153.
38. Santos M.T.D., Buzolin A.L., Gama R.R., Silva E.C.A.D., Dufloth R.M., Figueiredo D.L.A., Carvalho A.L. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid.* 2018; 22.
39. Lupo M.A., Walts A.E., Sistrunk J.W. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48 (12): 1254–1264.
40. Titov S., Demenkov P.S., Lukyanov S.A. 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.
41. Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 (12): 1429–1440.
42. Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (6): 2092–2098.
43. Cantara S., Capezzone M., Marchisotta S. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1365–1369.
44. Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2743–2750.
45. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 204–212.
46. Christopher A.F., Kaur R.P., Kaur G., Kaur A., Gupta V., and Bansal P. MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspectives in Clinical Research* 2016; 7 (2): 68–74.

47. Li Z. and Rana T.M. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13 (8): 622–638.

48. Wójcicka A., Kolanowska M., Jażdżewski K. Mechanisms IN endocrinology: microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174 (3): R89–R98.

49. Bonneau E., Neveu B., Kostantin E., Tsongalis G.J., De Guire V. How close are miRNAs from clinical practice? a perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC*, 2019; 30 (2): 114–127.

50. Krystal Santiago, Yan Chen Wong-worawat, Salma Khan, Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology* 2020; 2052396: 14.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лукьянов, С.А. Посттранскрипционные микро-РНК в диагностике и персонализации лечения больных опухолями щитовидной железы: обзор литературы / С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко, Т.Е. Ильина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 80–92. DOI: 10.17816/pmj39580-92

Please cite this article in English as: Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Ilyina T.E. Post-transcriptional Micro-RNAs in diagnostics and personalization of treatment in patients with thyroid tumors: LITERARY REVIEW. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 80-92. DOI: 10.17816/pmj39580-92

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.441: 616-006.03

DOI: 10.17816/pmj39593-103

ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С АБЛЯЦИЕЙ СОСУДОВ, ПИТАЮЩИХ УЗЕЛ

В.Г. Петров^{1*}, А.И. Созонов¹, Е.Г. Бакшеев¹, Е.Г. Ивашина², А.А. Ермакова¹, П.А. Ермакова¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет,

² Многопрофильный консультативно-диагностический центр, г. Тюмень, Россия

LASER-INDUCED THERMOTHERAPY OF THYROID NODULES WITH ABLATION OF VESSELS FEEDING THE NODULE

V.G. Petrov^{1*}, A.I. Sozonov¹, E.G. Baksheev¹, E.G. Ivashina², A.A. Ermakova¹, P.A. Ermakova¹

¹ Tyumen State Medical University,

² Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russian Federation

Цель. Улучшить результаты лечения пациентов с доброкачественной узловой патологией щитовидной железы (ЩЖ) путем совершенствования методики мини-инвазивного лечения с применением энергии высокоинтенсивного лазера под сонографическим контролем.

© Петров В.Г., Созонов А.И., Бакшеев Е.Г., Ивашина Е.Г., Ермакова А.А., Ермакова П.А., 2022

тел. +7 912 922 97 92

e-mail: v_doc@mail.ru

[Петров В.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии; Созонов А.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения; Бакшеев Е.Г. – аспирант кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии; Ивашина Е.Г. – врач-эндокринолог; Ермакова А.А. – студентка лечебного факультета; Ермакова П.А. – студентка лечебного факультета].

© Petrov V.G., Sozonov A.I., Baksheev E.G., Ivashina E.G., Ermakova A.A., Ermakova P.A., 2022

tel. +7 912 922 97 92

e-mail: v_doc@mail.ru

[Petrov V.G. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Surgical Diseases with Course of Endoscopy and Ophthalmology; Sozonov A.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare; Baksheev E.G. – postgraduate student, Department of Surgical Diseases with Course of Endoscopy and Ophthalmology; Ivashina E.G. – endocrinologist; Ermakova A.A. – student, Faculty of Medicine; Ermakova P.A. – student, Faculty of Medicine].

Материалы и методы. Предложена оригинальная методика лазериндуцированной термотерапии узла щитовидной железы с абляцией сосудов, питающих узел. Суть ее заключается в том, что перед обработкой узла лазером проводится абляция сосудов, питающих узел. При данном методике кровотоков по периферии узла прекращается, что, с одной стороны, приводит к уменьшению теплоотдачи и снижению количества энергии, необходимой для более полной абляции ткани узла, с другой стороны, ишемия периферии узла ведет к гибели жизнеспособной ткани и препятствует краевому отращиванию и рецидиву заболевания.

Результаты. Эффективность методики подтверждена на 91 пациенте, контрольную группу составили 116 пациентов. Показана эффективность при узлах более крупных размеров (более 6 см³). Если при стандартной ЛИТТ узлы размером от 6 до 8 см³ уменьшились всего на 25,8 %, то при предлагаемой методике уменьшение составило 69,3 %. При узлах размером более 8 см³ уменьшение в контрольной и основной группах составило 28,8 и 33,3 % соответственно.

Выводы. Положительные результаты исследования позволяют включить эту методику в алгоритм лечения крупных доброкачественных узлов щитовидной железы.

Ключевые слова. Узлы щитовидной железы, лазериндуцированная термотерапия, мини-инвазивное лечение.

Objective. To improve the results of treatment in patients with benign nodular pathology of the thyroid gland (TG) by means of perfecting the technique of minimally invasive treatment with a high-intensive laser under the sonographic control.

Materials and methods. An original technique of laser-induced thermotherapy (LITT) of the thyroid nodule with the ablation of the vessels, feeding the nodule was developed and introduced. The procedure was used in the treatment of 91 patients with benign nodular pathology of the thyroid gland, 116 patients underwent laser-induced thermotherapy by the standard technique (comparison group). Three months later, US was used to assess and compare the results of treatment in both groups. The results of thermometry were analyzed depending on the initial volume of the TG nodular neoplasm.

Results. A decrease in the nodules with the initial volume up to 2 cm³ in both groups was statistically significant and took place practically similarly – 78.7 % in the main group and 71.7 % in the comparison group. When exposing the nodules of larger sizes, the efficiency of standard LITT method fell. In the comparison group, patients with the nodular sizes of 6–8 cm³ had a decrease in the volume only by 25.8 % (from 6.74 cm³ to 5.0 cm³). When using an original method of thermoablation (TA), a decrease in the nodules of the same size was 69.3 % (from 6.98 cm³ to 2.14 cm³). The difference was statistically significant ($p = 0.003$) that proves the efficiency of this technique. In the subgroup with the nodules > 8 cm³, a nodular volume decrease was 33.3 % (from 11.05 to 7.36 cm³) in the main group and 28.8 % (from 14.07 to 10.02 cm³) in the comparison group. The difference was not statistically significant ($p = 279$).

Conclusions. Laser-induced thermotherapy of the thyroid gland with the ablation of the vessel, feeding the nodule, leads to a statistically significant reduction of the benign colloid nodular neoplasms of any size. The original technique indicated higher efficiency compared with standard LITT in relation to the nodules sized from 6 to 8 cm.

Keywords. Thyroid nodules, laser-induced thermotherapy, minimally invasive treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы в литературе появляются все больше доказательств эффективности и безопасности минимально инвазивных методов термоабляции (ТА) доброкачественной узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) – узлового коллоидного зоба. В настоящее время наибольшее распростра-

нение получили такие методики ТА, как лазерная ТА, которая в российской литературе получила название лазериндуцированной термотерапии (ЛИТТ) [1] и радиочастотной абляции (РЧА) под визуальным сонографическим контролем [2, 3].

Краткосрочные исследования (менее 1–2 лет) показали, что ТА приводит к уменьшению объема узлов ЩЖ от 50 до 80 % [4].

Стратегия первого применения процедуры ТА в 2000-х гг. была направлена на пациентов, которые отказывались от проведения им оперативного вмешательства или выполнение такового было невозможно. В качестве альтернативы хирургическому вмешательству ТА служила краткосрочным паллиативным лечением при тяжелых коморбидных заболеваниях, препятствующих проведению оперативного вмешательства, или когда исходный объем узла был относительно небольшим. Целью этого вида лечения было сокращения объема узла ШЖ не менее чем на 50 % в течение года [5–8].

Безопасность и эффективность ТА привела к широкому ее применению при лечении доброкачественной узловой патологии ЩЖ, что позволяло избежать выполнения операций, имеющих целый ряд отрицательных последствий, начиная от наличия послеоперационных рубцов на передней поверхности шеи, вызывающих неприятный косметический эффект, заканчивая специфическими осложнениями, такими как парез гортани и послеоперационный гипотиреоз, способными значительно снизить качество жизни пациента [9–12].

Исследования с длительным периодом наблюдения после проведенной ТА показали, что узлы ЩЖ могут увеличиваться в размерах через 2–3 года [13–15]. Чаще всего возобновление роста происходит в результате роста клеток по периферии узла, которое в зарубежной литературе получило название «краевого отрастания». Если край узла недостаточно обработан тепловой энергией, возникает эффект «отрастания». Н.К. Lim et al. (2013) при длительном, более четырех лет, наблюдении за пациентами, которым выполнена РЧА, указывают что солидные узлы ЩЖ имеют тенденцию к повторному росту уже через 2 года [13]. J.S. Sim et al. (2017) также указывают, что после одного сеанса ТА возобновление роста происходит в 24,1 % случаев, в среднем через 39 месяцев [15].

Наиболее частым фактором риска «краевого отрастания» является большой изначальный объем узлов [16]. В. Wang et al. (2017) [17] показали, что у 110 пациентов с рецидивом через 12 месяцев после однократного сеанса РЧА средний объем узлов был значительно больше, чем объем узлов у пациентов без рецидива.

Многие авторы считают, что обработка именно периферической зоны узла, в которой находятся живые, способные к пролиферации тиреоциты, в отличие от центральной области, характеризующейся выраженными дистрофическими изменениями, является важным фактором предотвращения рецидива [13]. Когда объем узла слишком велик для его полной абляции за один сеанс, необходима подача большего количества энергии. Часто именно крупные узлы ЩЖ располагаются вблизи от возвратного гортанного нерва или сонной артерии, поэтому подача большого количества энергии в зоне их прилегания может привести к осложнениям. Из-за боязни повредить эти структуры возможна неполная абляция края узла в этой зоне, что может служить фактором риска возникновения рецидива [18, 19].

Совершенствование технологии ТА должно быть направлено, во-первых, на тщательную обработку именно периферической зоны узла, во-вторых, на уменьшение количества энергии, с одной стороны, достаточной для гибели ткани узла, с другой – позволяющей избежать повреждения тканей и структур, прилегающих к узлу. В 2017 г. H.S. Park et al. [20] при проведении РЧА узла ЩЖ предложили перед непосредственным воздействием на ткань узла проводить ТА артерии, питающей узел, и его краевых вен. Термическое воздействие на сосуды приводит к снижению или полному исчезновению кровотока в узле и минимизации эффекта теплоотдачи. Все это приводит к уменьшению количества тепловой энергии, необходимой для полной ТА

узла, что повышает эффективности процедуры, с одной стороны, с другой – уменьшает вероятность повреждения прилежащих к узлу органов и тканей. При ТА вены наполняются пузырьками горячего воздуха, и венозный кровоток в конечном счете прекращается, сохраняя белые пузырьки воздуха в просвете краевых вен. Всё это создает условия для гибели краевых структур узла и предотвращает рецидив за счет «краевого отрастания» после сеанса ТА.

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с доброкачественной узловой патологией ЩЖ путем совершенствования методики мини-инвазивного лечения с применением энергии высокоинтенсивного лазера под сонографическим контролем.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ЛИТТ С АБЛЯЦИЕЙ СОСУДОВ, ПИТАЮЩИХ УЗЕЛ

Для достижения вышеуказанной цели нами предложена методика, которая получила название ЛИТТ узла ЩЖ с абляцией сосудов, питающих узел. Под контролем УЗИ с применением режима доплера визуализируются артериальные сосуды, питающие узел (их может быть несколько), а также маргинальные вены, через которые кровь отводится от узла. Далее под сонографической навигацией выбирается сосуд, подлежащий абляции, и к нему вместе с пункционной иглой подводится кварцевый световод, через который в последующем осуществляется подача энергии. Правильность введения световода контролируется исчезновением доплеровского сигнала в интересующем нас сосуде. Мощность луча, необходимого для абляции сосуда, составляет 4–5 Вт. При проведении абляции сосуда по его ходу визуализируются пузырьки воздуха, которые постепенно исчезают при прекращении кровотока в обрабатываемом сосуде. На месте абляции по

краю узла визуализируется гиперэхогенная зона коагуляции. Аналогично проводится абляция сосудов с другой стороны узла до полного исчезновения перинодулярного кровотока. После лазерной абляции сосудов преступают к абляции ткани узла, для которой требуется меньший уровень энергии (2,5–3,0 Вт).

Исчезновение кровотока по периферии узлового образования ЩЖ уменьшает теплоотдачу. Тепловая энергия, образующаяся при лазерном излучении, распределяется более равномерно по ткани узла, включая его периферическую зону. Благодаря этому возникает более обширная зона некробиотических изменений, что позволяет добиться более полного эффекта ЛА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с декабря 2019 г. по октябрь 2020 г. на базе ГАУЗ ТО «МКДЦ» г. Тюмени данная методика применена у 91 пациента с доброкачественной узловой патологией ЩЖ. Эти пациенты составили основную группу. Для сравнения результатов лечения и доказательства эффективности предлагаемой нами методики проведен ретроспективный анализ результатов мини-инвазивного лечения у 116 пациентов (контрольная группа), пролеченных нами за период с января по ноябрь 2019 г. с применением стандартной методики ЛИТТ. В обеих группах узлы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) имели морфологическую структуру коллоидного зоба (доброкачественное узловое образование – II категория по системе Bethesda). Критерием исключения являлось наличие подозрительных сонографических признаков. Проводилась ЛИТТ узлов ЩЖ, имеющих сонографическую характеристику TIRAD ≤ 3 , что исключало вероятность ложноотрицательных результатов

ТАБ. Обе группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Операции выполняли под УЗ-навигацией в режиме реального времени. При проведении ЛИТТ применяли диодный лазер со средой кристаллов Nd: YAG (иттрий-алюминиевого граната), работающий на длине волны 1060 нм и рабочей мощностью 2–9 Вт. Обычно использовали среднюю мощность 2,5–3,5 Вт для абляции ткани узла и 4–5 Вт для абляции сосудов, питающих узел.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета компьютерных программ Statistica. Проверка типа распределения данных выявила его отличие от нормального. В связи с этим в ка-

честве распределения в описании данных использовались значения медианы, 25-й и 75-й перцентили (верхняя и нижняя квартиль). Для оценки статистической значимости изменения объема узлов после проведения ЛИТТ использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для изучения эффективности процедуры нами в обеих группах проведен анализ результатов лечения в зависимости от исходного объема узлового образования ШЖ. Выделено пять подгрупп пациентов в зависимости от исходного объема узла – до 2 см³, 2–4; 4–6; 6–8 и более 8 см³ (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов в основной и контрольной группах по полу и возрасту, Me [0,25; 0,75]

Показатель	Основная группа, n = 91	Контрольная группа, n = 116	t	p
Доля мужчин, абс. (%)	5 (5,5)	6 (5,2)	0,1	0,23
Доля женщин, абс. (%)	86 (94,5)	110 (94,8)	0,1	0,245
Средний возраст группы, лет	48 [24; 72]	55 [47; 66]	1,4	0,145
Средний возраст мужчин, лет	46 [23; 69]	52 [40; 61]	0,7	0,176
Средний возраст женщин, лет	48 [45; 55]	55 [50; 57]	1,2	0,156

Таблица 2

Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от исходного объема узла, Me [0,25; 0,75]

Объем узла, см ³		Основная группа, n = 91	Контрольная группа, n = 116	t	p
До 2	Количество узлов данного объема в подгруппе, абс. (%)	39 (42,9)	58 (50,0)		
	Исходный объем, см ³	1,27 [0,56; 1,6]	0,53 [0,32; 0,99]	1,99	0,05
2–4	Количество узлов данного объема в подгруппе, абс. (%)	17 (18,7)	18 (15,5)		
	Исходный объем, см ³	2,60 [2,45; 3,4]	2,73 [2,5; 3,23]	0,1	0,24
4–6	Количество узлов данного объема в подгруппе, абс. (%)	10 (11,0)	15 (12,9)		
	Исходный объем, см ³	5,24 [4,9; 5,93]	4,92 [4,77; 4,98]	0,2	0,275
6–8	Количество узлов данного объема в подгруппе, абс. (%)	11 (12,1)	13 (11,2)		
	Исходный объем, см ³	6,98 [6,89; 7,2]	6,74 [6,63; 7,3]	0,1	0,243
Более 8	Количество узлов данного объема в подгруппе, абс. (%)	14 (15,4)	12 (10,3)		
	Исходный объем, см ³	11,05 [9,69; 20,8]	14,07 [12,67; 15,1]	1,2	0,365

Динамика уменьшения объема узлов после сеанса ЛИТТ в основной и контрольной группах, Me [0,25; 0,75]

Объем узла, см ³		Основная группа, n = 91		Контрольная группа, n = 116	
До 2	Исходный объем узла	1,27 [0,56; 1,6]	p = 0,01	0,53 [0,32; 0,99]	p = 0,01
	Объем узла через 3 месяца	0,27 [0,12; 0,42]		0,15 [0,08; 0,31]	
	Темп уменьшения объема, %	-78,7		-71,7	
2-4	Исходный объем узла	2,60 [2,45; 3,4]	p = 0,017	2,73 [2,5; 3,23]	p = 0,01
	Объем узла через 3 месяца	1,10 [0,6; 1,75]		1,47 [1,24; 2,1]	
	Темп уменьшения объема, %	-57,7		-46,2	
4-6	Исходный объем узла	5,24 [4,9; 5,93]	p = 0,01	4,92 [4,77; 4,98]	p = 0,01
	Объем узла через 3 месяца	1,43 [1,25; 1,74]		3,10 [2,54; 3,55]	
	Темп уменьшения объема, %	-72,7		-37,0	
6-8	Исходный объем узла	6,98 [6,89; 7,20]	p = 0,01	6,74 [6,63; 7,30]	p = 0,003
	Объем узла через 3 месяца	2,14 [1,78; 3,10]		5,0 [4,40; 5,80]	
	Темп уменьшения объема, %	-69,3		-25,8	
Более 8	Исходный объем узла	11,05 [9,69; 20,80]	p = 0,01	14,07 [12,67; 15,10]	p = 279
	Объем узла через 3 месяца	7,36 [4,4; 9,3]		10,02 [8,66; 14,30]	
	Темп уменьшения объема, %	-33,3		-28,8	

Распределение по объему узловых образований в обеих группах было репрезентативным, что позволило с высокой долей достоверности сравнивать исходы лечения. Применение статистического анализа с использованием критерия Манни – Уитни показало отсутствие статистически значимой разницы объема узловых образований в обеих группах пациентов с узлами ЩЖ объемом более 2 см³. В то же время средний объем в подгруппе пациентов с объемом узлов до 2 см³ был больше в основной группе, чем в контрольной, что является вполне логичным, поскольку при ЛИТТ небольших узлов происходит достаточный прогрев периферии узла, даже при введении световода в его центр, поэтому ЛИТТ узла ЩЖ с абляцией сосудов, питающих узел, при небольших размерах узлового образования нами не применялось. Однако использование предлагаемой нами методики позволило с большей уверенностью прибегать к лечению достаточно крупных узлов (объемом более 8 см³).

Расчёт темпа уменьшения объема проводился по формуле

$$T_{\text{ум}} = \frac{b-a}{a} \cdot 100 \%,$$

где *b* – средний объём узлов через 3 месяца после ЛИТТ, *a* – средний объем узлов до ЛИТТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной и контрольной группах эффект от термического воздействия оценен через 3 месяца. Всем пациентам проведено контрольное УЗИ ЩЖ. В табл. 3 представлена динамика уменьшения объема узловых образований в основной и контрольной группах

Уменьшение объема небольших узлов (до 2 см³) как в обследуемой, так и в контрольной группах было статистически значимым и происходило практически одинаково. У пациентов с исходным объемом узлов до 2 см³ темп уменьшения составил 78,7 и 71,7 % в основной и контрольной группах.

При выполнении стандартной ЛИТТ узлов ЩЖ небольших размеров, даже без дополнительной абляции питающих сосудов, энергия лазера достаточно хорошо проникает в его периферические отделы, что вызывает гибель тиреоцитов. При воздействии на узлы более крупных размеров эффективность стандартной методики ЛИТТ снижается. Так, в подгруппе с узлами 6–8 см³ и более 8 см³ контрольной группы отмечалось уменьшение объема узлов всего на 25,8 и 28,9 % соответственно (см. табл. 3). Данное наблюдение подтверждает исследования других авторов, которые указывают, что эффективность ЛИТТ отмечается при воздействии на узловое образование небольших размеров [21–23].

Предлагаемая нами методика – ЛИТТ узлов ЩЖ с абляцией сосудов, питающих узел, – показала лучшие результаты. Как уже отмечено выше, статистически значимой разницы в уменьшении объема небольших

узловых образований как в обследуемой, так и в контрольной группах не отмечено, что является логичным. Однако в подгруппах пациентов с более крупными узлами эта разница была существенной и статистически значимой. Так, при применении стандартной методики ЛИТТ узлов 6–8 см³ отмечено уменьшение объема с 6,74 до 5,0 см³, т.е. всего на 25,8 %. Уменьшение узлов такого же размера при применении предлагаемой нами методики составило 69,3 % (с 6,98 до 2,14 см³) (рис. 1). Аналогичная картина отмечена в подгруппах с более крупными узлами (более 8 см³). Если в контрольной группе узлы данного размера уменьшились всего на 28,8 %, то в основной группе отмечено их достоверное уменьшение на 33,3 % (рис. 2). Всё это подтверждает эффективность предлагаемой нами методики при мини-инвазивном лечении узлов ЩЖ крупного размера, которые чаще всего и являются клинической проблемой для пациентов.

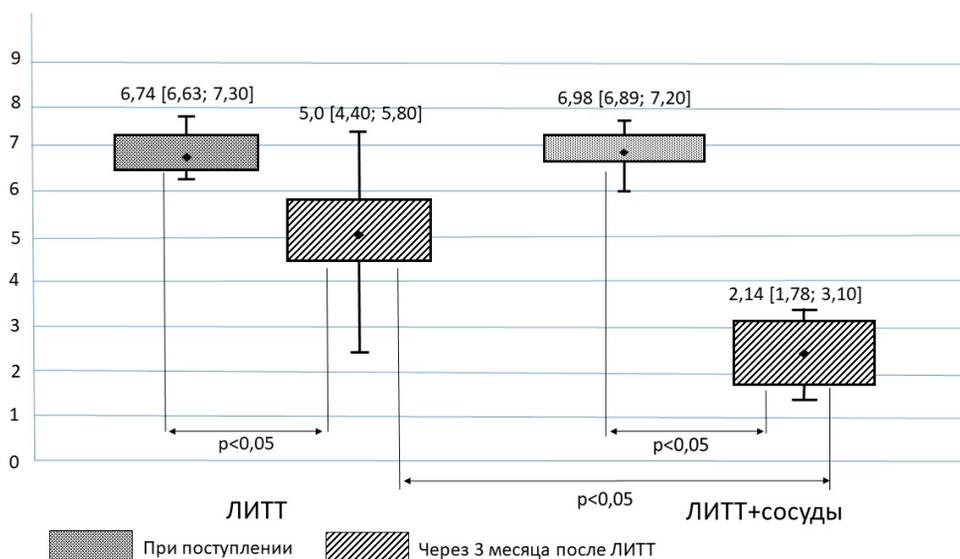


Рис. 1. Динамика уменьшения объема узлов размером от 6 до 8 см³ в основной (ЛИТТ + сосуды) и контрольной (ЛИТТ) группах

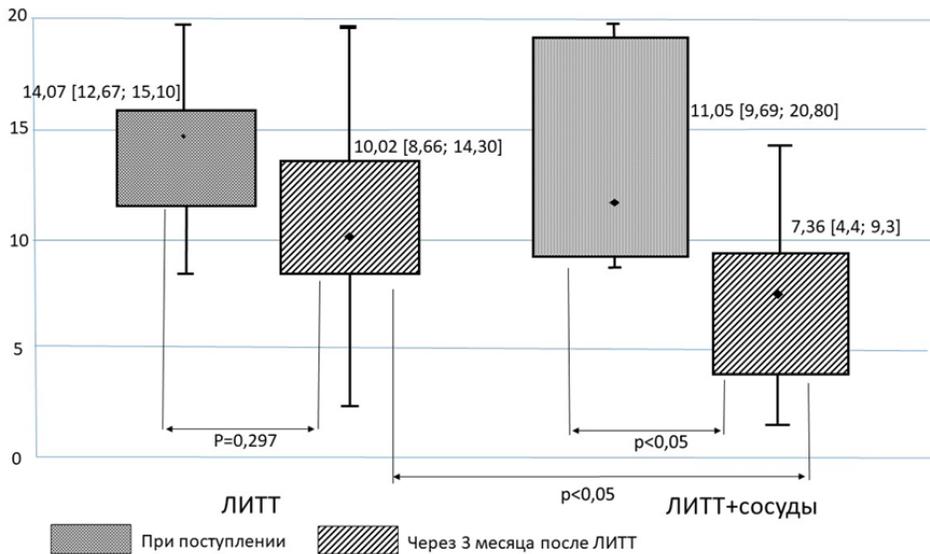


Рис. 2. Динамика уменьшения объема узлов размером более 8 см³ в основной (ЛИТТ + сосуды) и контрольной (ЛИТТ) группах

Выводы

Предлагаемая нами методика миниинвазивного лечения с применением энергии высокоинтенсивного лазера под УЗ-навигацией – ЛИТТ узлов ЩЖ с абляцией сосудов, питающих узел, – приводит к статистически значимому уменьшению доброкачественных коллоидных узловых образований любого размера. Но ценность ее заключается в том, что, в отличие от стандартной методики ЛИТТ, она показала большую эффективность при ЛА крупных узлов ЩЖ. Так, при узлах с исходным объемом 6–8 см³ она приводит к уменьшению среднего объема узла через 3 месяца – с 6,98 до 2,14 см³, т.е. более чем на 69,3%. И даже при узлах с исходным объемом более 8 см³ отмечается пусть меньшее, но статистически значимое уменьшение объема с 11,05 до 7,36 см³, то есть на 28,8%.

Данное наблюдение подтверждает эффективность предлагаемой методики, что позволяет рекомендовать ее к применению

в общеклинической практике для лечения доброкачественной узловой патологии ЩЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Привалов В.А., Селиверстов О.В., Ревель-Муроз Ж.А. и др. Чрескожная лазериндуцированная термотерапия узлового зоба. Хирургия 2001; 1: 10–13.
2. Achille G., Zizzi S., Di Stasio E. et al. 18solid benign thyroid nodules: Our experience in 45 patients. Head Neck 2014.
3. Gharib H., Papini E., Garber J.R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update appendix. Endocr Pract. 2016; 22 (1): 1–60.
4. Cesareo R., Palermo A., Pasqualini V. et al. Radiofrequency ablation for the management of thyroid nodules: a critical appraisal of the literature. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 639–648.

5. *Pacella C.M., Bizzarri G., Guglielmi R. et al.* Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiology* 2000; 217: 673–677.
6. *Jeong W.K., Baek J.H., Rhim H. et al.* Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008; 18: 1244–1250.
7. *Papini E., Guglielmi R., Bizzarri G. et al.* Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007; 17: 229–235.
8. *Deandrea M., Limone P., Basso E. et al.* US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 784–791
9. *Bernardi S., Dobrinja C., Fabris B. et al.* Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 934595.
10. *Radzina M., Cantisani V., Rauda M. et al.* Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. *Int J Surg* 2017; 41 (1): 82–93.
11. *Mauri G., Pacella C.M., Papini E. et al.* Proceedings of the first Italian conference on thyroid minimally invasive treatments and foundation of the Italian research group for thyroid minimally invasive procedures. *Int J Hyperthermia* 2018; 34: 603–605.
12. *Ha E.J., Baek J.H., Kim K.W. et al.* Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1903–1911.
13. *Lim H.K., Lee J.H., Ha E.J. et al.* Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol* 2013; 23: 1044–1049.
14. *Baek J.H., Lee J.H., Valcavi R. et al.* Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011; 12: 525–540.
15. *Sim J.S., Baek J.H., Lee J. et al.* Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. *Int J Hyperthermia* 2017 33: 905–910.
16. *Døssing H., Bennebaek F.N., Hegedüs L.* Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrin.* 2011; 165 (1): 123–128.
17. *Wang B., Han Z.Y., Yu J. et al.* Factors related to recurrence of the benign non-functioning thyroid nodules after percutaneous microwave ablation. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 459–464.
18. *Baek J.H., Lee J.H., Sung J.Y. et al.* Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology* 2012; 262: 335–242.
19. *Kim C., Lee J.H., Choi Y.J. et al.* Complications encountered in ultrasonography-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers. *Eur Radiol* 2017; 27: 3128–3137.
20. *Park H.S., Baek J.H., Park A.W. et al.* Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* 2017; 18: 615–623.
21. *Александров Ю.К., Семенов Е.И., Яновская М.Е. и др.* Возможности интерстициальной лазерной фотокоагуляции в лечении пациентов с субсантимитровыми узлами щитовидной железы. *Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Российского симпозиума с международным участием.* Челябинск 2010; 15–17.
22. *Cesareo R., Pasqualini V., Simeoni C. et al. nni,* Prospective Study of Effectiveness of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Control Group in Patients Affected by Benign Thyroid Nodules, *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (2): 460–466.

23. Deandrea M., Trimboli P., Garino F. et al. Long-Term Efficacy of a Single Session of RFA for Benign Thyroid Nodules: A Longitudinal 5-Year Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019, 104 (9): 3751–3756.

REFERENCES

1. Privalov V.A., Seliverstov O.V., Revel-Muroz Zh.A. et al. Percutaneous laser-induced thermotherapy of nodular goiter. *Hirurgija* 2001; 1: 10–13 (in Russian).

2. Achille G., Zizzi S., Di Stasio E. et al. 18 solid benign thyroid nodules: Our experience in 45 patients. *Head Neck.* 2014.

3. Gharib H., Papini E., Garber J.R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update appendix. *Endocr Pract.* 2016; 22 (1): 1–60.

4. Cesareo R., Palermo A., Pasqualini V. et al. Radiofrequency ablation for the management of thyroid nodules: a critical appraisal of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 639–648.

5. Pacella C.M., Bizzarri G., Guglielmi R. et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiology* 2000; 217: 673–677.

6. Jeong W.K., Baek J.H., Rhim H. et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008; 18: 1244–1250.

7. Papini E., Guglielmi R., Bizzarri G. et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007; 17: 229–235.

8. Deandrea M., Limone P., Basso E. et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thy-

roid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 784–791.

9. Bernardi S., Dobrinja C., Fabris B. et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 934595.

10. Radzina M., Cantisani V., Rauda M. et al. Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. *Int J Surg* 2017; 41 Suppl 1: 82–93.

11. Mauri G., Pacella C.M., Papini E. et al. Proceedings of the first Italian conference on thyroid minimally invasive treatments and foundation of the Italian research group for thyroid minimally invasive procedures. *Int J Hyperthermia* 2018; 34: 603–605.

12. Ha E.J., Baek J.H., Kim K.W. et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1903–1911.

13. Lim H.K., Lee J.H., Ha E.J. et al. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol* 2013; 23: 1044–1049.

14. Baek J.H., Lee J.H., Valcavi R. et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011; 12: 525–540.

15. Sim J.S., Baek J.H., Lee J. et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. *Int J Hyperthermia* 2017 33: 905–910.

16. Døssing H., Bennedbæk F.N., Hege-düs L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrin.* 2011; 165 (1): 123–128.

17. Wang B., Han Z.Y., Yu J. et al. Factors related to recurrence of the benign non-functioning thyroid nodules after percutaneous

microwave ablation. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 459–464.

18. Baek J.H., Lee J.H., Sung J.Y. et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology* 2012; 262: 335–242.

19. Kim C., Lee J.H., Choi Y.J. et al. Complications encountered in ultrasonography-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers. *Eur Radiol* 2017; 27: 3128–3137.

20. Park H.S., Baek J.H., Park A.W. et al. Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* 2017; 18: 615–623.

21. Aleksandrov Yu.K., Sevenko E.I., Yanovskaya M.E. Possibilities of interstitial laser photocoagulation in the treatment of patients with subcentimeter thyroid nodules. Modern aspects of surgical endocrinology. Proceedings of the XIX Russian Symposium with Interna-

tional Participation. Chelyabinsk 2010; 15–17 (in Russian).

22. Cesareo R., Pasqualini V., Simeoni C. et al. *mi*, Prospective Study of Effectiveness of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Control Group in Patients Affected by Benign Thyroid Nodules, *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (2): 460–466.

23. Deandrea M., Trimboli P., Garino F. et al. Long-Term Efficacy of a Single Session of RFA for Benign Thyroid Nodules: A Longitudinal 5-Year Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019, 104 (9): 3751–3756.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 20.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лазериндуцированная термотерапия узлов щитовидной железы с абляцией сосудов, питающих узел / В.Г. Петров, А.И. Соконов, Е.Г. Бакшеев, Е.Г. Ивашина, А.А. Ермакова, П.А. Ермакова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 93–103. DOI: 10.17816/pmj39593-103

Please cite this article in English as: Petrov V.G., Sozonov A.I., Baksheev E.G., Ivashina E.G., Ermakova A.A., Ermakova P.A. Laser-induced thermotherapy of thyroid nodules with ablation of vessels feeding the nodule. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 93-103. DOI: 10.17816/pmj39593-103

Научная статья

УДК 616.441-089.875

DOI: 10.17816/pmj395104-111

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ШЕИ ПОСЛЕ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ

А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко*

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

SURGICAL ASPECTS OF TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL CHANGES IN THE NECK AFTER HEMITHYROIDECTOMY

A.S. Zhirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*

Orenburg State Medical University, Russian Federation

Цель. Разработка оптимальных оперативных приемов при повторных вмешательствах на щитовидной железе с учетом топографо-анатомических изменений шеи после предшествовавшей гемитиреоидэктомии.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов повторного хирургического лечения 69 пациентов с различной патологией щитовидной железы, разделённых на две группы. Пациентам основной группы ($n = 39$) до оперативного вмешательства была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей шеи. В группе сравнения ($n = 30$) выполняли повторное вмешательство в объёме тиреоидэктомии классическим способом без проведения МРТ.

Результаты. На основании МРТ мягких тканей шеи изучена топографическая анатомия её переднего отдела у пациентов после гемитиреоидэктомии. Выявлены два типа диспозиции органов и структур: переднелатеральный и заднемедиальный. Для первого типа характерно смещение пищевода к задней поверхности боковой доли щитовидной железы и сосудисто-нервного пучка вперёд. При втором типе обнаружен плотный контакт щитовидной железы с короткими мышцами шеи и смещение сонной артерии и яремной вены кзади и медиальнее. Для каждого вида диспозиции скорректированы хирургические приёмы для повторного оперативного вмешательства.

Выводы. Предложенные приемы позволили минимизировать длину хирургического доступа, длительность вмешательства, выраженность болевого синдрома, а также количество интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова. Топографическая анатомия, щитовидная железа, тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия, рецидив, смещение, магнитно-резонансная томография.

© Жирнова А.С., Абрамзон О.М., Лященко С.Н., 2022

тел. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Жирнова А.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; Абрамзон О.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии; Лященко С.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова].

© Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Lyashchenko S.N., 2022

tel. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Zhirnova A.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery; Abramzon O.M. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of General Surgery; Lyashchenko S.N. – MD, PhD, Professor, Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy named after S.S. Mikhailov].

Objective. To develop the optimal surgical techniques for repeated interventions on the thyroid gland, taking into account topographic and anatomical changes in the neck after a previous hemithyroidectomy.

Materials and methods. The results of repeated surgical treatment of 69 patients (divided into two groups) with various pathologies of the thyroid gland were analyzed. Patients of the main group (39 person) underwent magnetic resonance imaging of the soft tissues of the neck before the surgery. In the comparison group (30 person), reintervention in the volume of thyroidectomy was performed in the classical way without tomography.

Results. Based on magnetic resonance imaging of the soft tissues of the neck, the topographic anatomy of its anterior section in patients after hemithyroidectomy was studied. Two types of disposition of organs and structures were revealed: anterior lateral and posterior medial. The first type is characterized by an anterior displacement of the esophagus to the posterior surface of the lateral lobe of the thyroid gland and the neurovascular bundle. In the second type, a tight contact between the thyroid gland and the short muscles of the neck and displacement of the carotid artery and jugular vein posteriorly and medially was detected. Surgical techniques for repeated surgical intervention have been adjusted for each type of disposition.

Conclusions. The proposed techniques made it possible to minimize the length of surgical access, the duration of intervention, the severity of pain syndrome, as well as the number of intra- and postoperative complications.

Keywords. Topographic anatomy, thyroid gland, thyroidectomy, hemithyroidectomy, recurrence, displacement, magnetic resonance imaging.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из современных и актуальных медико-социальных проблем остается патология щитовидной железы [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения и единой межведомственной информационно-статистической системы заболевания щитовидной железы (ЩЖ) по частоте встречаемости занимают второе место после сахарного диабета [5–7].

Среди нерешенных проблем хирургии ЩЖ остаются вопросы повторных вмешательств [8–11]. По данным литературы повреждения сосудисто-нервного пучка при повторных операциях на щитовидной железе составляют 5–10 % от общего числа осложнений тиреоидэктомий, возвратного гортанного нерва – 13 %, околощитовидных желез – 14 %, пищевода – 0,6 % [12, 13].

Использование только ультразвукового исследования перед повторным вмешательством на ЩЖ недостаточно для оценки диспозиции анатомических структур после гемитиреоидэктомии и не отвечает запросам практической хирургии. В этом плане перспективным может быть выполнение магнит-

но-резонансной томографии мягких тканей шеи, которая позволяет полноценно оценить анатомию изучаемой области, сформировать оптимальный план операции и усовершенствовать хирургическую технику.

Цель исследования – разработка оптимальных оперативных приемов при повторных вмешательствах на щитовидной железе с учетом топографо-анатомических изменений шеи после предшествовавшей гемитиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 69 пациентов в возрасте от 44 до 75 лет, которым планировалась повторная операция на щитовидной железе. 53 пациентам более трех лет назад была выполнена гемитиреоидэктомия по поводу узлового коллоидного зоба, 16 – по поводу фолликулярной аденомы щитовидной железы.

Для уточнения диагноза и определения показаний к оперативному лечению выполняли клиническое обследование, лабораторную диагностику, комплексное ультразвуково-

вое исследование, тонкоигольную аспирационную биопсию, а в основной группе – магнитно-резонансную томографию.

Критерии включения в исследование: гемитиреоидэктомия в анамнезе, необходимость повторной операции на щитовидной железе. Критерии исключения из исследования: злокачественное новообразование щитовидной железы.

МРТ мягких тканей шеи выполняли на аппарате Siemens Magnetom Harmony 1T. Изображения оценивали с использованием программы RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3. На томограммах мягких тканей шеи в режимах, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях с жироподавлением (T2-FS), визуализировали структуры шеи. Оценивали смещение органов, определяли плоскость операционного действия, выявляли индивидуальные особенности топографической анатомии переднего отдела шеи каждого конкретного пациента. На аксиальных срезах в качестве центра отсчета выбирали тело позвонка. Через его центр проводили две взаимно перпендикулярные линии – оси ординат, и положение любой точки в пространстве описывали ее координатами. Также оценивали смещения органов и структур шеи относительно друг друга и оставшейся доли. Полученные показатели сравнивали с данными МРТ мягких тканей шеи 20 пациентов без патологии органов шеи. Исследование им было выполнено с целью исключения заболеваний шейного отдела позвоночника.

Пациентов разделили на две группы:

1. Основную ($n = 39$), где на основании данных МРТ мягких тканей шеи выполняли планирование оперативного вмешательства.

2. Группу сравнения ($n = 30$), где хирургическое лечение производили классическим способом, без проведения предоперационной МРТ.

Сравнивали длину хирургического доступа, необходимость его расширения,

длительность операции и послеоперационного болевого синдрома, требующего введения анальгетиков, количество и характер интра- и послеоперационных осложнений.

Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.1 с использованием критерия Стьюдента (t), хи-квадрат (χ^2). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство больных жалоб не предъявляли. Патологический процесс у них был диагностирован при прохождении ультразвукового исследования. 13 % пациентов отмечали субъективное затруднение глотания. В 51 % случаев патологический процесс локализовался в правой доле щитовидной железы, в 49 % – в левой. Во всех наблюдениях под ультразвуковым контролем выполняли тонкоигольную пункционную аспирационную биопсию. В большинстве случаев патологический процесс верифицировали категорией Bethesda III (72 %), в 28 % – Bethesda IV. Заключительный патогистологический диагноз у всех пациентов: фолликулярная аденома щитовидной железы.

При анализе МРТ в основной группе обнаружили два типа диспозиции органов шеи после гемитиреоидэктомии: переднелатеральный и заднемедиальный.

Первый тип характеризовался смещением пищевода к задней поверхности боковой доли, сосудисто-нервного пучка – по латеральной поверхности доли кпереди (рис. 1).

При втором типе щитовидная железа была интимно связана с короткими мышцами шеи, отмечалась диспозиция сосудистых пучков кзади и медиальнее. Пищевод при этом сохранял свою локацию (рис. 2).

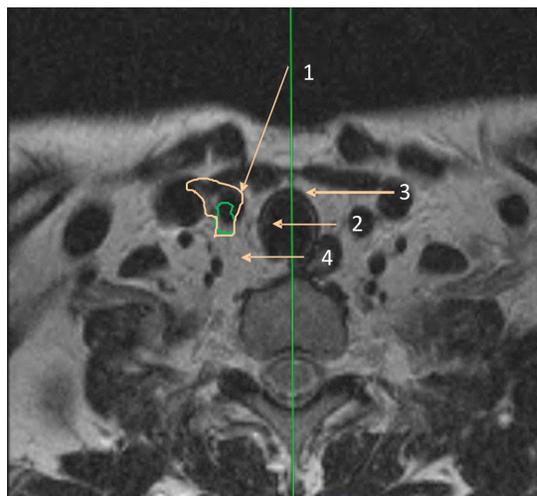


Рис. 1. Переднелатеральный тип смещения. Диспозиция пищевода к задней поверхности левой доли щитовидной железы, сосудисто-нервного пучка – по латеральной поверхности доли кпереди: 1 – доля щитовидной железы; 2 – общая сонная артерия; 3 – внутренняя яремная вена; 4 – пищевод

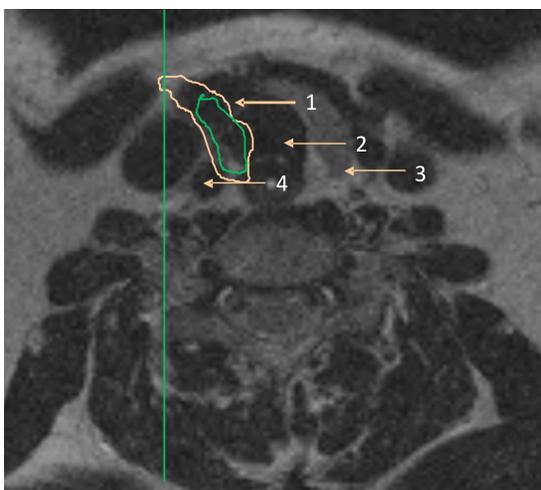


Рис. 2. Заднемедиальный тип смещения. Плотный контакт левой доли щитовидной железы с короткими мышцами шеи; диспозиция сосудистых пучков кзади и медиальнее к срединной линии шеи: 1 – доля щитовидной железы; 2 – общая сонная артерия; 3 – внутренняя яремная вена; 4 – пищевод

В соответствии с полученными данными для каждого типа смещения была разработана техника оперативного действия (патент RU2733321) [8].

Всем пациентам была выполнена повторная операция в объеме тиреоидэктомии доступом по Кохеру под комбинированной анестезией.

При первом типе диспозиции выделение доли ЩЖ начинали от боковой поверхности трахеи, что позволяло избежать травмы пищевода и сосудисто-нервного пучка. Однако этот прием затруднял визуализацию возвратного гортанного нерва. Проблему решали определением точной топографии нижней щитовидной артерии, поскольку, как правило, нерв располагается выше или ниже ее ветвей. Смещением доли в медиальном направлении локализовали возвратный гортанный нерв. Расположенную в данной зоне нижнюю паращитовидную железу выделяли, сохраняя кровоснабжение. Контролируя ход нерва, выполняли нижний полюс и перевязку нижней щитовидной артерии. Нижний полюс отсекали ближе к капсуле железы и средней линии шеи. Далее производили выделение и перевязку верхнего полюса. После перевязки верхней щитовидной артерии долю подтягивали медиально и вверх, приступали к мобилизации латеральной поверхности с формированием пространства под бугорком Цукергандля для визуализации пищевода и возвратного гортанного нерва до места его вхождения в трахею. Сосудисто-нервный пучок при этом тупо смещался к латеральному углу раны. Верхняя паращитовидная железа хорошо визуализировалась и выделялась с сохранением сосудистой ножки. Производили удаление доли ЩЖ.

У пациентов со вторым типом смещения, долю мобилизовали по латеральной поверхности, и по возможности «вывихивали» в рану, смещая в медиальную сторону. Визуализировали щитотрахеальную связку

(связку Берри) и прослеживали ход возвратного гортанного нерва до нижнего полюса. При необходимости перед локализацией гортанного нерва проводили выделение и перевязку ветвей верхней щитовидной артерии с мобилизацией верхнего полюса. Этот прием давал возможность «подвывихнуть» долю кверху, что значительно облегчало поиск возвратного гортанного нерва и диссекцию сонной артерии и яремной вены. После этого завершали экстирпацию доли. Риск травмы пищевода при подобном смещении минимален.

У пациентов основной группы, где выполнялась оценка топографии органов шеи по данным МРТ, средняя длина доступа составила $5,3 \pm 0,7$ см. В группе контроля разрез был достоверно длиннее ($7,8 \pm 0,6$ см) ($p = 0,008$). В основной группе ни в одном случае не потребовалось удлинения доступа. В второй группе у 43 % больных возникла необходимость удлинения разреза из-за технических трудностей, связанных с выраженным спаечным процессом и сложностями визуальной локализации органов переднего отдела шеи. Средняя продолжительность выполнения операции в основной группе составила $50,6 \pm 10,6$ мин, в группе сравнения – $122,3 \pm 17,9$ мин, разница достоверна ($p = 0,000$). При изучении длительности болевого синдрома у пациентов после тиреоидэктомии оказалось, что в основной группе больные предъявляли жалобы на боль в течение $1,02 \pm 0,16$ сут, а в группе сравнения – в течение $3,2 \pm 0,86$ сут ($p = 0,01$).

Интраоперационных осложнений в основной группе не было. В группе сравнения в одном случае во время мобилизации задней поверхности боковой доли щитовидной железы ввиду выраженного рубцового процесса и трудностей топографической локализации структур произошла перфорация пищевода длиной 0,5 см. Произведено ушивание органа двухрядным швом.

Послеоперационные осложнения в группе сравнения встречались достоверно чаще. Воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны наблюдали в 6,6 % случаев, формирование серомы отмечалось у 16,6 % больных, гематомы – у 3,3 %. Наличие серомы потребовало проведения дополнительного пункционного лечения. Два пациента в послеоперационном периоде получали терапию по поводу пареза возвратного гортанного нерва. В двух случаях наблюдали явления преходящего гипопаратиреоза. Данные обстоятельства увеличили срок реабилитационного периода и ухудшили качество жизни пациентов. В основной группе в 2,6 % случаев возникла серома, еще в 2,6 % проводили лечение воспалительного инфильтрата. Осложнений, связанных с тракцией и повреждением возвратного гортанного нерва, не было. У одного больного наблюдали клинику преходящего гипопаратиреоза.

Снижение частоты осложнений и повреждений жизненно важных структур шеи при повторных операциях на щитовидной железе обусловлено коррекцией хирургической техники, основанной на топографо-анатомических данных, полученных при предоперационной оценке магнитно-резонансных томограмм мягких тканей шеи.

Исключительная вариабельность топографии органов шеи в послеоперационном периоде объясняет значительное количество представленных в литературе разработок, направленных на оптимизацию хирургических приемов и снижение процента осложнений оперативных вмешательств на щитовидной железе. Т.Б. Дубошина, М.Р. Аскеров (2015) предлагают увеличивать пространство между собственной капсулой боковой доли железы и ветвями гортанного нерва посредством инъекции в капсулу инсулиновым шприцом глиатилина и актовегина [14]. С.Э. Восканян и соавт. (2015) также делают

акцент на мобилизации доли. При этом авторы используют водоструйный диссектор с давлением водной струи 25 бар, что облегчает выделение органа в условиях спасечного процесса [15].

Также существуют методики, основанные на оптимизации доступа к ЩЖ [16]. Технический результат при этом достигается выполнением бокового разреза на шее от переднего края трапециевидной мышцы до наружного края грудино-ключично-сосцевидной мышцы при доступе слева и от наружного края грудино-ключично-сосцевидной мышцы до переднего края трапециевидной мышцы при доступе справа с рассечением коротких мышц шеи и мобилизацией долей по латеральным поверхностям, а также электрофизиологическим контролем возвратных гор-таных нервов на всем протяжении.

Выводы

Анализ магнитно-резонансных томограмм мягких тканей шеи после гемитиреоидэктомии выявил два типа смещения органов и структур: переднелатеральный и заднемедиальный. Полученные данные позволили разработать безопасные способы мобилизации оставшейся доли щитовидной железы и улучшить результаты повторных оперативных вмешательств на щитовидной железе.

Библиографический список

1. Кухтенко Ю.В., Шулутко А.М., Семи-ков В.И., Косивцов О.А., Михин И.В., Рясков Л.А. Структура заболеваний щитовидной железы у пациентов различных возрастных групп. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2016; 3 (59): 130–136.

2. Романчищен А.Ф., Гостимский А.В., Акинчев А.Л., Карпатский И.В., Матвее-

ва З.С., Вабалайте К.В. Онкологическая опасность рецидивного зоба. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal 2019; 7 (2): 12–17.

3. Indian J., Atul M.B., Pradbeer K. Role of Total Thyroidectomy in Painful (Symptomatic) Hashimoto's Thyroiditis: Descriptive Study. Otolaryngology. Head and Neck Surgery 2021; 73 (3): 296–303.

4. Sitges-Serra, A., Lorente-Poch L., Sancho J. Parathyroid autotransplantation in thyroid surgery. Langenbecks Archive of Surgery 2018; 403 (3): 309–315.

5. Стяжкина С.Н., Черняева Е.В., Чернышева Т.Е., Казакова И.А., Тихомирова Г.И., Колбина Т.В., Набиуллина З.Р. Анализ развития рецидива при операциях на щитовидной железе. Modern Science 2021; 11 (2): 66–68.

6. Малеев Ю.В., Черных А.В. Обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи на основе новых топографо-анатомических данных. Украинский журнал экспериментальной медицины имени О. Можая 2014; 14 (3): 20–24.

7. Герасимов Г.А. Печальная статистика. Клиническая и экспериментальная тиреология 2015; 11 (4): 6–12.

8. 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.

9. Журнова А.С., Лященко С.Н., Абрамзон О.М. Пат. RU2733321 Российская Федерация, МПКА61В17/00. Способ предоперационного планирования повторных операций на щитовидной железе: заявл. 7.10.2019; опубл. 1.10.2020. Заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 3 с.

10. Naja H., Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surgery* 2019; 8 (2): 112–117.

11. Михайличенко В.Ю., Керимов Э.Я., Бутырский А.Г., Керимов Э.Э., Трофимов П.С., Самарин С.А. Повторные операции при раке щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (22): 180–185.

12. Осечкин И.А., Мальенко К.Ю. Статистика осложнений после тиреоидэктомии при заболеваниях щитовидной железы. Актуальные проблемы теоретической и практической медицины 2020; 2: 224–225.

13. Roman B.R., Randolph G.W., Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2019; 48 (1): 125–141.

14. Дубошина Т.Б., Аскеров М.Р. Пути улучшения качества жизни хирургических больных с патологией щитовидной железы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2015; 180 (1): 50–52.

15. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Корсаков И.Н., Бажанова Ю.А. Клиническая эффективность применения водоструйной диссекции при операциях на щитовидной железе (непосредственные результаты; качество жизни больных). Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (4): 663–667.

16. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Карпатский И.В. Хирургическая анатомия капсулы и фасциального влагалища щитовидной железы. Медицина: теория и практика 2017; 2 (4): 10–18.

REFERENCES

1. Kukhtenko Yu. V., Shulutko A.M., Semikov V.I., Kosivtsov O.A., Mikhin I.V., Ryaskov L.A. The structure of thyroid diseases in patients of different age groups. *Vestnik Volgogradskogo*

gosudarstvennogo medicinskogo universiteta 2016; 3 (59): 130–136 (in Russian).

2. Romanchishen A.F., Gostimsky A.V., Akhichev A.L., Karpatsky I.V., Matveeva Z.S., Vabalaitė K.V. Oncological risk of recurrent goiter. *Golova i shchya = Head and neck. Russian Journal* 2019; 7 (2): 12–17 (in Russian).

3. Indian J., Atul M.B., Pradheep K. Role of Total Thyroidectomy in Painful (Symptomatic) Hashimoto's Thyroiditis: Descriptive Study. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery* 2021; 73 (3): 296–303 (in Russian).

4. Sitges-Serra A., Lorente-Poch L., Sancho J. Parathyroid autotransplantation in thyroid surgery. *Langenbecks Archive of Surgery* 2018; 403 (3): 309–315 (in Russian).

5. Styazbkina S.N., Chernyadeva E.V., Chernysheva T.E., Kazakova I.A., Tikhomirova G.I., Kolbina T.V., Nabiullina Z.R. Analysis of the development of recurrence during operations on the thyroid gland. *Modern Science* 2021; 11 (2): 66–68 (in Russian).

6. Maleev Yu.V., Chernykh A.V. Rationale for surgical interventions in the anterior region of the neck based on new topographic and anatomical data. *Ukrainskij zhurnal eksperimental'noj mediciny` imeni O. Mozhaeva* 2014; 14 (3): 20–24 (in Russian).

7. Gerasimov G.A. Sad statistics. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2015; 11 (4): 6–12 (in Russian).

8. Makarov I.V., Galkin R.A., Shpigel A.S., Lebedeva E.A., Akhmataliev T. Kh., Romanov R.M. Surgical tactics in the treatment of patients with thyroid diseases. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya* 2017; 1–2: 113–117 (in Russian).

9. Zhirnova S.N., Lyashchenko O.M. Abramzon Patent A method for preoperative planning of reoperations on the thyroid gland. Patent RF № 2733321, 2019; 3 (in Russian).

10. Naja H., Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surgery* 2019; 8 (2): 112–117 (in Russian).

11. Mikbailichenko V.Yu., Kerimov E.Ya., Butyrsky A.G., Kerimov E.E., Trofimov P.S., Samarina S.A. Reoperations for thyroid cancer. *Tauricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2021; 24 (22): 180–185 (in Russian).

12. Osechkin I.A., Malenko K.Yu. Statistics of complications after thyroidectomy in thyroid diseases. *Aktual'ny'e problemy teoreticheskoy i prakticheskoy mediciny* 2020; 2: 224–225 (in Russian).

13. Roman B.R., Randolph G.W., Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2019; 48 (1): 125–141 (in Russian).

14. Duboshina T.B., Askerov M.R. Ways to improve the quality of life of surgical patients with thyroid pathology. *Vestnik xirurgii imeni I.I. Grekova* 2015; 180 (1): 50–52 (in Russian).

15. Voskanyan S.E., Naydenov E.V., Korsakov I.N., Bazhanova Yu.A. Clinical efficacy of water jet dissection in thyroid surgery (immediate results; quality of life of patients). *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* 2015; 11 (4): 663–667 (in Russian).

16. Romanchishen A.F., Gostimsky A.V., Karpatsky I.V. Surgical anatomy of the capsule and fascial sheath of the thyroid gland. *Medicina: teoriya i praktika* 2017; 2 (4): 10–18 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Жирнова, А.С. Хирургические аспекты топографо-анатомических изменений шеи после гемитиреоидэктомии / А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 104–111. DOI: 10.17816/pmj395104-111

Please cite this article in English as: Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Lyashchenko S.N. Surgical aspects of topographic and anatomical changes in the neck after hemithyroidectomy. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 104-111. DOI: 10.17816/pmj395104-111

Научная статья

УДК 616.447-089.87

DOI: 10.17816/pmj395112-124

МIVAP – ОПТИМАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

**П.Н. Ромащенко¹, Н.Ф. Фомин¹, Д.О. Вшивцев^{1*}, Н.А. Майстренко¹,
Д.С. Криволапов¹, Ю.В. Малеев², А.С. Прядко^{1,3}, Д.А. Старчик⁴**

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

²Воронежский базовый медицинский колледж,

³Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург, Россия,

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

MIVAP IS THE OPTIMAL PARATHYROIDECTOMY TECHNIQUE

**P.N. Romashchenko¹, N.F. Fomin¹, D.O. Vshivtsev^{1*}, N.A. Maistrenko¹,
D.S. Krivolapov¹, Yu.V. Maleev², A.S. Pryadko^{1,3}, D.A. Starchik⁴**

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg,

²Voronezh Basic Medical College,

³Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg,

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

© Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вшивцев Д.О., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Малеев Ю.В., Прядко А.С., Старчик Д.А., 2022

тел. +7 919 056 87 88

e-mail: dvo_vsh@mail.ru

[Ромащенко П.Н. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова, ORCID: org/0000-0001-8918-1730; Фомин Н.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии (с топографической анатомией), ORCID: org/0000-0001-8474-5621; Вшивцев Д.О. (*контактное лицо) – внешний соискатель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова, ORCID: org/0000-0002-9000-427X; Майстренко Н.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова, ORCID: org/0000-0002-1405-7660; Криволапов Д.С. – преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова, ORCID: org/0000-0002-9499-2164; Малеев Ю.В. – доктор медицинских наук, доцент, преподаватель, ORCID: org/0000-0002-3204-6631; Прядко А.С. – кандидат медицинских наук, заведующий 1-м хирургическим отделением, ORCID: org/0000-0002-7848-6704; Старчик Д.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии человека, ORCID: org/0000-0001-9535-4503].

© Romashchenko P.N., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Maleev Yu.V., Pryadko A.S., Starchik D.A., 2022

tel. +7 919 056 87 88

e-mail: dvo_vsh@mail.ru

[Romashchenko P.N. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: org/0000-0001-8918-1730; Fomin N.F. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Operative Surgery (with Topographic Anatomy), ORCID: org/0000-0001-8474-5621; Vshivtsev D.O. (*contact person) – external competitor, Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: org/0000-0002-9000-427X; Maistrenko N.A. – Academician of RAS, MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: org/0000-0002-1405-7660; Krivolapov D.S. – Lecturer, Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, ORCID: org/0000-0002-9499-2164; Maleev Yu.V. – MD, PhD, Associate Professor, Lecturer, ORCID: org/0000-0002-3204-6631; Pryadko A.S. – Candidate of Medical Sciences, Head of the 1st Surgical Unit, ORCID: org/0000-0002-7848-6704; Starchik D.A. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Human Morphology, ORCID: org/0000-0001-9535-4503].

Цель. Обосновать с клинических и топографо-анатомических позиций выбор наиболее рациональных методик паратиреоидэктомии у больных гиперпаратиреозом, позволяющих снизить интраоперационную травму, минимизировать осложнения операции, частоту персистенции и рецидива гиперпаратиреоза, повысить качество жизни. На сегодняшний день разработано множество методик минимально инвазивных операций на околощитовидных железах. Однако отсутствие единого мнения о показаниях к их применению требует изучения вопросов топографо-анатомического и клинического обоснования.

Материалы и методы. Исследование проведено в два этапа. Топографо-анатомический этап реализован на двух уровнях: 1) на анатомическом материале, включавшем 15 человеческих трупов; 2) на пластинированных поперечных распилах шеи ($n = 44$) человеческих трупов. В ходе клинического этапа изучены результаты обследования и лечения 182 больных гиперпаратиреозом, прооперированных с применением традиционной и различных минимально инвазивных методик.

Результаты. Анализ непосредственных результатов оперативного лечения больных гиперпаратиреозом в ретроспективной группе позволил определить отправные точки для топографо-анатомического этапа исследования. Полученные в ходе топографо-анатомического этапа данные позволили обосновать выбор минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной методики паратиреоидэктомии как наиболее рациональной и безопасной. Внедрение результатов исследования при оперативном лечении больных проспективной группы показало эффективность методики MIVAP в виде снижения частоты осложнений операции с 12,1 до 6,0 % (все осложнения отнесены к I и II степени по классификации Clavien – Dindo и носили транзиторный характер) при уменьшении времени выполнения оперативного вмешательства и средней продолжительности стационарного лечения после операции.

Выводы. Минимально инвазивную эндоскопически-ассистированную паратиреоидэктомию, выполненную с осуществлением латерализации доли ЩЖ, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов в условиях интраоперационного нейромониторинга и фотодинамической визуализации околощитовидных желёз, можно считать оптимальной методикой хирургического лечения.

Ключевые слова. Анатомия передней области шеи; хирургическая анатомия околощитовидных желёз; хирургия околощитовидных желёз; гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; минимально инвазивная паратиреоидэктомия.

Objective. To ground from clinical, topographo-anatomical positions the choice of the most rational techniques of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, which permit to reduce the intraoperative injury, to minimize operative complications, persistence and hyperparathyroidism relapse rates, to elevate the quality of life.

Materials and methods. The research had two stages. Topographo-anatomical stage was realized at two levels: 1) on the anatomical material including 15 dead bodies; 2) on the plated end-grain cuttings of the dead bodies' necks ($n = 4$). During a clinical stage, the results of examination and treatment of 182 patients with hyperparathyroidism, operated with traditional and different minimally invasive techniques, were studied.

Results. The analysis of short-term results of surgical treatment of hyperparathyroidism patients in the retrospective group allowed determining the starting points for the topographo-anatomical stage of the research. The data received during the topographo-anatomical stage permitted to substantiate the choice of minimally invasive endoscopically-assisted technique for parathyroidectomy as the most rational and safety one. Introduction of the study results into surgical treatment of patients of the prospective group showed the efficiency of MIVAP technique in the form of decrease in the frequency of surgical complications from 12.1 to 6.0 % (all complications are attributed to I and II degree by Clavien-Dindo classification and had transitory character) with the reduction of the time of operative intervention and average duration of hospital treatment after the surgery.

Conclusions. Minimally invasive endoscopically-assisted parathyroidectomy with the lateralization of the lobe of the thyroid gland, preservation of the upper and lower thyroid vessels in conditions of intraoperative neuromonitoring and photodynamic visualization of the parathyroid gland can be considered an optimal surgical technique.

Keywords. Anterior cervical anatomy, parathyroid surgical anatomy, parathyroid surgery, hyperparathyroidism, parathyroidectomy, minimally invasive parathyroidectomy.

ВВЕДЕНИЕ

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 распространенность первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в популяции достигает 1–2 %, что связано с постоянным совершенствованием скрининговых программ. Единственным эффективным методом лечения ПГПТ и третичного гиперпаратиреоза (ТППТ), а также рака ОЩЖ является паратиреоидэктомия при условии радикального удаления всей гиперфункционирующей паратиреоидной ткани [2–4]. Однако окончательный результат оперативного вмешательства определяется доскональным знанием эмбриогенеза ОЩЖ, типовой и вариантной хирургической анатомии передней области шеи в сочетании с современными возможностями дооперационной топической диагностики и интраоперационными приемами, в том числе с применением фотодинамических методик, визуализации паратиром [5, 6].

До настоящего времени золотым стандартом оперативного лечения патологии ОЩЖ оставалась паратиреоидэктомия через традиционный хирургический доступ воротниковым разрезом по Кохеру – Микуличу, который обеспечивает достаточный обзор операционной раны, упрощает поиск паратиром и их мобилизацию. Но данная методика является наиболее травматичной и сопровождается неудовлетворительным косметическим результатом, а также продолжительным сроком реабилитации в послеоперационном периоде. Активное внедрение минимально инвазивных и эндовидеохирургических технологий позволило улучшить результаты хирургического лечения различных эндокринных заболеваний,

в том числе и гиперпаратиреоза [7–14]. Тем не менее представленные в мировой литературе данные о минимально инвазивных доступах и технических особенностях операций на ОЩЖ не в полной мере аргументированы с позиций топографо-анатомического строения передней области шеи и не учитывают особенностей вариантного расположения ОЩЖ [15–20].

Исходя из этого, нами предположена возможность применения методики Minimally Invasive Video – Assisted Parathyroidectomy (MIVAP) с латерализацией доли щитовидной железы без пересечения щитовидных сосудов в качестве альтернативы паратиреоидэктомии из традиционного доступа по Кохеру. Однако отсутствие единого мнения о показаниях к применению минимально инвазивных операций на ОЩЖ, а также вариантов их выполнения требует изучения вопросов топографо-анатомического обоснования.

Цель исследования – обосновать с клинических и топографо-анатомических позиций выбор наиболее рациональных методик паратиреоидэктомии у больных гиперпаратиреозом, позволяющих снизить интраоперационную травму, минимизировать осложнения операции, частоту персистенции и рецидива гиперпаратиреоза, повысить качество жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в два этапа. Топографо-анатомический этап состоял из двух уровней. На первом выполняли послойное препарирование передней области шеи трупов 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 топогра-

фической анатомией) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. При этом оценивали антропометрию, топографию ЩЖ, ОЩЖ и возвратного гортанного нерва (ВГН), варианты их расположения, синтопии и кровоснабжения, а также определяли наиболее удобную и безопасную технику мобилизации доли ЩЖ для поиска ОЩЖ, позволяющую выполнить как селективную операцию, так и полноценную двухстороннюю ревизию шеи. На втором уровне исследования изучали зоны и направления наиболее короткого и безопасного пути к превисцеральному пространству и ОЩЖ на пластинированных распилах шеи ($n = 44$) четырех трупов людей с тремя крайними типами телосложения, предоставленных кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. В ходе клинического этапа исследования изучены результаты обследования и хирургического лечения больных ППТ ($n = 179$) и ТПТ ($n = 3$). С целью клинического обоснования выбора рациональной методики минимально инвазивной паратиреоидэктомии проведен ретроспективный анализ лечения больных ($n = 99$) гиперпаратиреозом и оценены результаты оперативных вмешательств у пациентов проспективной группы ($n = 83$). Предоперационное обследование больных производили в соответствии с требованиями клинических рекомендаций и международных протоколов. Для диагностики формы гиперпаратиреоза выполняли стандартный набор лабораторных исследований. Дооперационную топическую диагностику аденом ОЩЖ проводили с сочетанием ультразвукового исследования шеи (УЗИ) и динамической сцинтиграфии ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом [2, 3, 6, 15, 21].

В зависимости от характера заболевания, количества, локализации и размеров

аденом ОЩЖ хирургические вмешательства в ретроспективной группе выполнены с применением следующих методик: традиционной с воротниковым разрезом по Кохеру – Микуличу ($n = 76/76,8\%$); минимально инвазивной неэндоскопической паратиреоидэктомии (Minimally Invasive Parathyroidectomy (MIP); $n = 12/12,1\%$); минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (Minimally Invasive Video – Assisted Parathyroidectomy (MIVAP); $n = 11/11,1\%$). Больные проспективной группы оперированы по традиционной методике ($n = 10/12,1\%$); минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (Minimally Invasive Video – Assisted Parathyroidectomy (MIVAP); $n = 68/81,9\%$) и эндоскопической (Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach (ТОЕРВА); $n = 5/6,0\%$). Пациенты в группах были сопоставимы по сопутствующей патологии, полу и возрасту. Минимально инвазивные оперативные вмешательства выполнены у больных с классической лабораторной картиной гиперпаратиреоза, при убедительных данных топической диагностики паратиреом и, в отличие от традиционных, при отсутствии операций на шее в анамнезе. Результаты топографо-анатомического исследования послужили отправной точкой для модификации технических особенностей мобилизации доли ЩЖ при MIVAP, ТОЕРВА и традиционных операциях у больных проспективной группы. В свою очередь, доступ к ЩЖ и последующие этапы паратиреоидэктомии выполняли по стандартной методике с использованием набора общехирургических инструментов и селективным применением биполярной коагуляции энергетических установок «ERBE» LigaSure, а также гармонического скальпеля [15–21]. *Lineae albae* разрезали в вертикальном направлении без пересечения подъязычных мышц. Дальнейшую диссекцию тканей осуществляли в эмбриональном слое по ходу пространства между

поверхностью доли ЩЖ и ее собственной капсулой. После пересечения боковой вены ЩЖ (вены Кохера) мобилизовали латеральную и заднемедиальную поверхности доли в проекции паратиромы. Верхние и нижние щитовидные сосуды не пересекали. Операцию завершали контролем гемостаза и послойным ушиванием операционной раны. Дренирование ложа аденомы ОЩЖ осуществляли только после традиционных оперативных вмешательств. На этапе поиска верхних гортанных и возвратных нервов, а также профилактики их повреждения в ходе всех оперативных вмешательств применяли оборудование для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) NIM-Neuro® 3.0 [15]. Для интраоперационной визуализации паратиром и здоровых ОЩЖ у 29 пациентов операция выполнена в условиях интраоперационной фотодинамической диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) с использованием источника поляризованного света в синем спектре (фонарик) с длиной волны 385–440 нм, направленного в рану [22]. В целях контроля радикальности паратиреоидэктомии через 10–15 мин после удаления аденомы ОЩЖ оценивали уровень паратгормона. Профилактику гипокальциемии в послеоперационном периоде проводили назначением препаратов кальция и активных метаболитов витамина D.

В ходе анализа результатов лечения изучали объем и время оперативного вмешательства, наличие и интенсивность флуоресценции аденом, здоровых ОЩЖ и окружающих органов и тканей, количество и характер послеоперационных осложнений, наличие случаев персистенции или рецидива заболевания, длительность госпитализации.

Статистическую обработку полученных в исследовании количественных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США). Определяли числовые ха-

рактеристики традиционных показателей описательной статистики. В работе использованы следующие критерии: Шапиро – Уилка или Шапиро – Франсиа, t -критерий Стьюдента и критерий U Манна – Уитни, непараметрический критерий χ^2 Пирсона, при этом достоверным считали различие при $p < 0,05$. При анализе времени операции и длительности стационарного лечения определяли средние значения и стандартное отклонение (σ). Общепринятые физические величины и размеры обозначали с использованием единиц СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка данных дооперационного обследования больных ретроспективной группы позволила установить диагноз ТППТ у 2 человек, ПППТ – у 97. Мягкую форму ПППТ диагностировали у 27 (27,8 %) пациентов, манифестную – у 70 (72,2 %), при этом костную форму гиперпаратиреоза выявили у 37 (38,1 %), висцеральную – у 17 (17,5 %), смешанную – у 16 (16,5 %).

В результате дооперационной топической диагностики солитарную паратирому выявили у 88 (88,9 %) больных, две – у 10 (10,1 %), три – у одного (1,0 %). Эктопированные аденомы ОЩЖ обнаружили у 10 (10,1 %) пациентов, у которых диагностировано ретротрахеальное, ретрозофагальное, загрудинное и интратиреоидное их расположение.

Изучение объема выполненных оперативных вмешательств позволило установить, что только у 30 (30,3 %) пациентов произведена селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ), у 5 (5,1 %) – унилатеральная ПТЭ (удаление двух ОЩЖ на одной стороне), у 5 (5,1 %) – билатеральная (удаление по одной ОЩЖ на каждой стороне), у одного (1,0 %) – субтотальная. В ретроспективной группе двустороннюю ревизию шеи выполняли у 58 (58,6 %) больных. В ходе ПТЭ у больных рет-

роспективной группы пересечение щитовидных сосудов ипсилатеральной доли ЩЖ выполняли у 45 (45,5 %) пациентов. Конверсия эндоскопически-ассистированного доступа на традиционный потребовалась у 2 (2,02 %) больных в связи с повышенной кровоточивостью тканей, затрудняющей визуализацию паратиром.

Средняя продолжительность операций в группах больных статистически не отличалась, для традиционных составила $65,5 \pm 24,5$ мин, с использованием миниинвазивной неэндоскопической методики (MIP) – $71,3 \pm 29,0$ мин ($p = 0,46$), эндоскопически-ассистированной (MIVAR) – $77,7 \pm 35,5$ ($p = 0,15$). Послеоперационные осложнения возникли у 12 (12,1 %) больных: II степени по классификации Clavien – Dindo – у 9 пациентов, I – у 3 [23]. Двусторонний парез гортани у пациентов, прооперированных по традиционной методике, диагностирован у 2 человек, односторонний – у 4 и подкожная гематома в области операции – у 2. После ПТЭ по методике MIP односторонний парез гортани выявлен у 2 больных, подкожная гематома – у одного. Односторонний парез гортани после ПТЭ по методике MIVAR зарегистрирован у одного больного. Все осложнения носили транзиторный характер. Персистенция ПГПТ зафиксирована у 8 (8,1 %) пациентов. Рецидив заболевания выявлен у одного больного ТГПТ. Средняя продолжительность стационарного лечения статистически значимо отличалась и после традиционной ПТЭ составила $7,4 \pm 1,9$ сут, после MIP – $5,4 \pm 1,8$ сут ($p = 0,0012$), MIVAR – $4,5 \pm 2,1$ сут ($p = 0,0001$). Полученные в ретроспективной группе результаты оперативного лечения гиперпаратиреоза послужили отправной точкой для проведения топографо-анатомического этапа исследования.

При послойном препарировании шеи 15 трупов обнаружено 59 ОЩЖ. В большин-

стве наблюдений ($n = 12$) выявлено по 4 ОЩЖ, интимно прилежавших к заднемедиальной поверхности долей ЩЖ по 2 с каждой стороны. В двух случаях обнаружено 3 ОЩЖ, в одном – 5. Верхние ОЩЖ имели преимущественно продолговатую форму, нижние – чаще округлую. В результате анализа расположения ОЩЖ установлена зависимость их локализации от уровня по высоте: более низкое положение ОЩЖ 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 особенностей их топографии были статистически не значимы ($p > 0,05$). Во всех случаях ЩЖ располагались в *spatium previscerale*. ОЩЖ также находились в превисцеральном пространстве, чаще на задней поверхности ЩЖ.

Каждая ОЩЖ питалась только одним сосудом, которые в 47 (79,7 %) наблюдениях являлись ветвью нижней щитовидной артерии (НЩА), в 11 (18,6 %) исходили из верхней щитовидной артерии (ВЩА), в одном (1,7 %) – из собственной сосудистой сети артерий ЩЖ. Венозный отток от ОЩЖ в 10 (66,7 %) случаях осуществлялся через собственную венозную сеть ЩЖ, в 5 (33,3 %) – через вены ЩЖ.

В ходе изучения распилов шеи установлены точки с наименьшей толщиной массива тканей, включающего только фасции и минимальное количество мышц: срединная линия шеи и линия, соответствующая переднему краю *m. sternocleidomastoideus* при ее отведении 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 рациональными и безопасными являются срединный и боковой шейные минимально инвазивные доступы к ОЩЖ, исключая формирование протяженных хирургических тоннелей в подкожной жировой клетчатке.

Комплексный анализ данных топографо-анатомического этапа исследования показал, что мобилизация доли ЩЖ по латеральной поверхности (латерализация) при ПТЭ из срединного мини-доступа без пересечения верхних и нижних щитовидных сосудов обеспечивает обзор операционного поля, достаточный для полноценной, в том числе двусторонней, ревизии ОЩЖ, позволяет снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) при сохраненном кровоснабжении ЩЖ и здоровой ОЩЖ на стороне удаленной аденомы.

В меньшей степени данным параметрам соответствует трансвестибулярная эндоскопическая методика ТОЕРВА, подразумевающая 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 prevertebrale* (через белую линию шеи) и остальные этапы операции идентичны таковым при паратиреоидэктомии по методике MIVAR.

Проведенное на топографо-анатомическом этапе исследование позволило выбрать оптимальную методику минимально инвазивной ПТЭ и модифицировать технические особенности производства доступа к ОЩЖ.

В результате комплексного дооперационного обследования больных проспективной группы диагноз ТППТ установили у одного человека, ПППТ – у 82: мягкая форма – у 29 (35,4 %), манифестная – у 53 (64,6 %).

Среди мягких форм малосимптомную выявили у 26 (89,7 %) больных, асимптомную – у 3 (10,3 %). Манифестный гиперпаратиреоз в костной форме диагностировали у 20 (37,7 %) пациентов, в висцеральной – у 15 (28,3 %), в смешанной – у 18 (34 %).

Анализ результатов дооперационной визуализации аденом ОЩЖ позволил выявить одиночную паратирому у 71 (85,5 %) больного, две – у 12 (14,5 %). При этом у 6 пациентов установлено эктопированное расположение паратиром: ретротрахеальное, загрудинное, интратиреоидное, у угла нижней челюсти и в толще *m. sternocleidomastoideus*.

В результате анализа объема выполненных ПТЭ установлено, что у 77 (92,8 %) пациентов выполнена селективная ПТЭ, у одного (1,2 %) – унилатеральная, у 4 (4,8 %) – билатеральная, у одного (1,2 %) – тотальная. При этом в проспективной группе удалось снизить долю оперативных вмешательств с двусторонней ревизией шеи на 51,4 %. На этапе поиска и мобилизации паратиром пересечение верхних сосудов ЩЖ производили только у 3 (3,6 %) больных с эктопированным расположением аденом ОЩЖ. Благодаря высокому уровню дооперационной топической диагностики и прецизионной технике оперирования при MIVAR и ТОЕРВА, конверсии на традиционный хирургический доступ удалось избежать во всех случаях.

Длительность операций с использованием традиционного хирургического доступа, по сравнению с ретроспективной группой, увеличилась до $96,0 \pm 23,9$ мин, что обусловлено ограниченными показаниями для выбора данной методики и, как следствие, значительными техническими трудностями при работе в условиях выраженных рубцовых сращений. Продолжительность MIVAR уменьшилась с $77,7 \pm 35,5$ до $37,3 \pm 13,2$ мин ($p = 0,0001$), а эндоскопической ПТЭ (ТОЕРВА) составила $192,0 \pm 38,0$ мин.

При оценке результатов фотодинамической визуализации паратиром с 5-АЛК установлено, что флуоресценция ОЩЖ (участки ярко-розового цвета) зафиксирована у 26 (89,6 %) больных. При этом субъективно интенсивность свечения паратиром была значительно выше, чем здоровых ОЩЖ.

В результате интраоперационного применения ИОНМ удалось визуализировать ВГН на стороне вмешательства у 65 (86,7 %) больных, с обеих сторон – у 5 (6,0 %). У 6 (7,2 %) пациентов ВГН не был визуализирован в связи с особенностями расположения паратиром (значительно латеральнее трахеопищеводной борозды ($n = 4$) и на передней поверхности доли ЩЖ ($n = 2$)). Ослабления сигнала или его потери после удаления аденом ОЩЖ не зарегистрировано.

В ходе анализа уровня паратгормона через 10–15 мин после удаления паратиромы установлено, что у всех больных достигнуто его снижение более чем в два раза 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.

Детальный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных проспективной группы показал, что в раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 5 (6,0 %) человек. У пациентов, перенесших традиционные хирургические вмешательства: двухсторонний парез гортани диагностирован у одного больного, односторонний – у одного. После паратиреоидэктомии по методике MIVAR у одного человека выявлен односторонний парез гортани. После операции по методике ТОЕРВА: односторонний парез гортани – у 2. Все осложнения относились ко II степени по классификации Clavien – Dindo и носили тран-

зиторный характер. В свою очередь, у 2 пациентов не удалось избежать персистенции гиперпаратиреоза, при этом данный показатель в проспективной группе снизился на 5,7 %. Случаев рецидива заболевания не выявлено.

В результате применения 5-АЛК в раннем послеоперационном периоде у 2 больных развились транзиторные фототоксические реакции в результате фотосенсибилизирующих свойств препарата.

Продолжительность стационарного лечения зависела от применяемой методики и для традиционной паратиреоидэктомии составила $4,7 \pm 1,9$, для MIVAR – $3,3 \pm 1,0$ (0,007), для ТОЕРВА – $3,6 \pm 0,5$ ($p > 0,05$).

Таким образом, внедрение современных эндовидеохирургических технологий в значительной степени улучшает визуализацию ОЩЖ, мелких сосудов и ВГН. При этом широкое применение методики MIVAR, выполняемой с осуществлением латерализации доли ЩЖ и сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов, позволило снизить частоту специфических осложнений операции в проспективной группе на 6,1 % при уменьшении операционного времени выполнения и средней продолжительности послеоперационного стационарного лечения. В то же время незначительный опыт выполнения ПТЭ по методике ТОЕРВА показал ее техническую сложность, которая привела к увеличению продолжительности операции и развитию осложнений у 2 из 5 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 ТОЕРВА требует ее дальнейшего изучения и обоснования целесообразности применения

в клинической практике у больных гиперпаратиреозом.

На современном этапе развития хирургии ОЩЖ различными авторами предложено множество минимально инвазивных методик ПТЭ. При этом экстрацервикальные эндовидеохирургические доступы, характеризующиеся лучшими косметическими результатами, сопровождаются обширной по площади диссекцией тканей во время формирования хирургических тоннелей, а также нерациональным и неоправданным увеличением длительности операции. Асимметричные рубцы на передней поверхности шеи после вмешательств из бокового доступа не имеют косметических преимуществ перед большими рубцами после традиционной операции. Необоснованное применение большинства минимально инвазивных методик приводит к увеличению количества специфических и неспецифических осложнений [6, 15–17]. 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_2 на организм. К таким осложнениям относятся гиперкапния, ацидоз, усиление симпатической стимуляции, эмфиземы различной протяженности и локализации, газовая эмболия [15, 24].

В то же время анализ результатов проведенного нами исследования позволяет обосновать выбор методики MIVAR как наиболее рациональной, безопасной и эффективной у больных ППТГ 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. 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 [6, 15, 16, 19, 25–27]. В то же время интраоперационный паратиреономониторинг с 5-АЛК служит мощным вспомогательным инструментом визуализации ОЩЖ при операциях по поводу персистенции или рецидива гиперпаратиреоза, неоднозначных данных дооперационной диагностики, эктопированном их расположении, а также у больных с ТППТ [28–30].

Выводы

1. Методика MIVAR, выполненная с осуществлением латерализации доли ЩЖ, сохранением верхних и нижних щитовидных сосудов в условиях ИОНМ и фотодинамической визуализации ОЩЖ, является операцией выбора при лечении больных первичным гиперпаратиреозом при сочетании классической лабораторной картины, однозначных данных дооперационной топической диагностики паратиром и их типичном расположении. Применение предлагаемой техники оперирования позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, частоту персистенции и рецидива заболевания, улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения.

2. Точное знание вариантной, клинической и типовой анатомии передней области шеи с учетом выявленных в нашем исследовании клинико-анатомических параллелей и опыт хирургической бригады определяют исход оперативного вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Ростомьян 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.

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., Крутинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии 2016; 62 (6): 40–77.

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.

4. Самохвалова Н.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2013; 172 (2): 043–046.

5. 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.

6. Ryan S., Courtney D., Moriariu J. et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2017; 274 (12): 4225–4232.

7. Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф., Ромащенко П.Н. Гормонально-неактивные» опухоли надпочечников. СПб: ЭЛБИ 2001; 171.

8. Майстренко Н.А., Фомин Н.Ф., Ромащенко П.Н., Довганюк В.С. Клинико-анатомическое обоснование доступов и техники эн-

довидеохирургической адреналэктоми. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2002; 161 (3): 21

9. Майстренко Н.А., Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Довганюк В.С., Ромащенко П.Н., Прядко А.С., Бойко И.С., Коржевский Д.Э. Особенности патоморфоза хронического панкреатита в обосновании хирургических подходов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2013; 172 (4): 029–039.

10. Ромащенко П.Н. Обоснование доступов при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках (клинико-анатомическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2000: 26.

11. Ромащенко П.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромаффинных опухолей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2007; 39.

12. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2017; 176 (5): 21–28.

13. Майстренко Н.А., Ромащенко 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.

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

15. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Майстренко Н.А., Малеев Ю.В., Криволапов Д.С., Прядко А.С., Вишвец Д.О., Старчик Д.А. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах. Таврический медико-биологический вестник 2020; 23 (2): 155–164.

16. Russell J.O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet 3rd W.B., Kim H.Y., Randolph G., Rich-
ton 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.

17. *Ruble 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.

18. *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.

19. *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.

20. *Ikeda Y., Takami H., Niimi M., Kan S., Sasaki Y., Takayama J.* Endoscopic thyroidec-tomy by the axillary approach. *Surgical Endoscopy*. 2001; 15 (11): 1362–1364.

21. *Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016; 151 (10): 959–968.

22. *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.

23. *Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.* Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004; 240 (2): 205–213.

24. *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.

25. *Малеев Ю.В., Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Черных А.В., Криволатов Д.С., Вишивцев Д.О., Голованов Д.Н.* Симуляционная модель оперативных вмешательств с учетом но-

вых топографо-анатомических данных шеи. *Таврический медико-биологический вестник* 2020; 23 (2): 124–132.

26. *Черных А.В., Малеев Ю.В., Чередников Е.Ф., Шевцов А.Н., Голованов Д.Н.* Новые данные по хирургической анатомии околощитовидных желез. *Новости хирургии* 2016; 24 (1): 26–31.

27. *Черных А.В., Малеев Ю.В.* Клинико-морфологические аспекты топографической анатомии задней поверхности щитовидной железы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2010; 3 (3): 201–206

28. *Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволатов Д.С., Вишивцев Д.О.* Радионавигационные и фотодинамические методики интраоперационной визуализации околощитовидных желез (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2020; 179 (3): 113–119.

29. *Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволатов Д.С., Вишивцев Д.О.* Новый уровень доказательности и безопасности в хирургии околощитовидных желез. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2020; 179 (1): 58–62.

30. *Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Вишивцев Д.О., Криволатов Д.С., Прядко А.С.* Безопасность в хирургии околощитовидных желез. *Инновации диагностики и минимально инвазивных операций. Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2021; 23 (3): 29–34.

REFERENCE

1. *Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mirmaya S.S., Rostomyan L.G., Pigarova E.A., Rozbinskaya 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 Russian).

2. *Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Rozbinskaya L.Ya., Kusnezov N.S.,*

- Pigarova E.A., Voronkova I.A., Lipatenkova A.K., Egsbatyan 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 Russian).
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.
 4. Samobvalova N.A., Maistrenko N.A., Romashchenko P.N. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Grekov's Bulletin of Surgery* 2013; 172 (2): 043–046. (in Russian).
 5. De Leeuw F., Breuskin I., Abbaci M., Casiraghi O., Mirghani H., Ben Lakhdar A., Laplace-Builb \acute{e} C., Hartl D. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by autofluorescence: a feasibility study. *World J Surg.* 2016; 40 (9): 2131–2138.
 6. Ryan S., Courtney D., Moriariu J. et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017; 274 (12): 4225–4232.
 7. Romashchenko P.N., Fomin N.F., Maistrenko 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 Russian).
 8. Russell J.O., Anuwong A., Dionigi G., Inabnet 3rd W.B., Kim H.Y., Randolph G., Richmond 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.
 9. Ruble 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151 (10): 959–968.
 14. 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.
 15. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery.* 2004; 240 (2): 205–213.
 16. 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.
 17. 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-Biologicheskii Vestnik* 2020; 23 (2): 124–132 (in Russian).
 18. Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O. Radio navigation and photodynamic methods for intraoperative visualization of the parathyroid glands (review

of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery* 2020; 179 (3): 113–119 (in Russian).

19. Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O. New standard of evidence and safety in the parathyroid surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery* 2020; 179 (1): 58–62 (in Russian).

20. Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Vshivtsev D.O., Krivolapov D.S., Pryadko A.S. Safety in parathyroid surgery: innovation in diagnostic and minimally invasive operations. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2021.23 (3): 29–34 (in Russian).

21. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151 (10): 959–968.

22. 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.

23. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery.* 2004; 240 (2): 205–213.

24. 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.

25. Maleev Yu.V., Romashchenko P.N., Fomin N.F., Chernyh A.V., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O., Golovanov D.N. Simulyacionnaya model' operativnyh vmeshatel'stv s uchetoм

novyh topografoanatomicheskikh dannyh shei. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2020; 23 (2): 124–132.

26. Chernyh A.V., Maleev YU.V., Cherednikov E.F., Shevcov A.N., Golovanov D.N. Novye dannye po hirurgicheskoy anatomii okoloshchitovidnyh zhelez. *Novosti hirurgii* 2016; 24 (1): 26–31.

27. Chernyh A.V., Maleev Yu.V. Kliniko-morfologicheskie aspekty topograficheskoy anatomii zadnej poverhnosti shchitovidnoj zhelezy. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii* 2010; 3 (3): 201–206.

28. Romashchenko P.N., Majstrenko N.A., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O. Radionavigacionnye i fotodinamicheskie metodiki intraoperacionnoj vizualizacii okoloshchitovidnyh zhelez (obzor literatury). *Vestnik hirurgii imenii I.I. Grekova* 2020; 179 (3): 113–119.

29. Romashchenko P.N., Majstrenko N.A., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O. Novyj uroven' dokazatel'nosti i bezopasnosti v hirurgii okoloshchitovidnyh zhelez. *Vestnik hirurgii imenii I.I. Grekova* 2020; 179 (1): 58–62.

30. Romashchenko P.N., Majstrenko N.A., Vshivtsev D.O., Krivolapov D.S., Pryadko A.S. Bezopasnost' v hirurgii okoloshchitovidnyh zhelez. Innovacii diagnostiki i minimal'no invazivnyh operacij. *Vestnik Rossijskoj Voenno-medichinskoj akademii* 2021; 23 (3): 29–34.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 20.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: MIVAP – оптимальная методика паратиреоидэктомии / П.Н. Ромащенко, Н.Ф. Фомин, Д.О. Вшивцев, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, Ю.В. Малеев, А.С. Прядко, Д.А. Старчик // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 112–124. DOI: 10.17816/pmj395112-124

Please cite this article in English as: Romashchenko P.N., Fomin N.F., Vshivtsev D.O., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Maleev Yu.V., Pryadko A.S., Starchik D.A. MIVAP is the optimal parathyroidectomy technique. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 112-124. DOI: 10.17816/pmj395112-124

Научная статья

УДК 616.379-008.64: 617-089.844

DOI: 10.17816/pmj395125-131

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.Н. Стяжкина^{1}, Э.Д. Байрамкулов², Н.А. Кирьянов¹, Э.Р. Шарифуллина¹, А.А. Жарова¹*

¹*Ижевская государственная медицинская академия,*

²*Ставропольская краевая клиническая больница, Россия*

EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY OF DIABETIC FOOT SYNDROME USING IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES

S.N. Styazhkina^{1}, E.D. Bairamkulov², N.A. Kiryanov¹, E.R. Sharifullina¹, A.A. Zharova¹*

¹*Izhevsk State Medical Academy,*

²*Stavropol Regional Clinical Hospital, Russian Federation*

Цель. Оценить результаты комплексного консервативного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы с применением иммуногистохимических методов исследования биоптатов тканей пораженных участков стопы.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 129 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа в возрасте от 16 до 80 лет, у которых течение заболевания осложнилось развитием синдрома диабетической стопы (СДС). В основную группу (1-я) вошли 89 больных, комплексное консервативное лечение которых было дополнено введением препаратов мексидол и ронколейкин. Мексидол применяли внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. Ронколейкин вводили внутривенно по 1,0–0,500 ед.: в 1-е сутки после поступления боль-

© Стяжкина С.Н., Байрамкулов Э.Д., Кирьянов Н.А., Шарифуллина Э.Р., Жарова А.А., 2022

тел. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Стяжкина С.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>; Байрамкулов Э.Д. – аспирант кафедры факультетской хирургии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-4132>; Кирьянов Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-2083>; Шарифуллина Э.Р. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5096-0243>; Жарова А.А. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-2985>].

© Styazhkina S.N., Bairamkulov E.D., Kiryanov N.A., Sharifullina E.R., Zharova A.A., 2022

tel. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Styazhkina S.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>; Bairamkulov E.D. – postgraduate student, Department of Faculty Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-4132>; Kiryanov N.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-2083>; Sharifullina E.R. – forth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5096-0243>; Zharova A.A. – forth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-2985>].

ного в стационар в качестве предоперационной подготовки; после операции – на 3-и сутки. В группу сравнения (2-я) вошли 40 человек. Они получали стандартное консервативное лечение СДС, которое включало сахароснижающие, гипотензивные и гиполипидемические препараты, а также местное лечение сорбционными повязками.

Перед лечением и через две недели у пациентов были взяты биоптаты тканей пораженных участков стопы. Для морфологического изучения биоптатов использовали гистохимические методы: окраски толуидиновым синим по Маллори в модификации Гейденгайна, ШИК-реакцию. Подсчитывали количество лейкоцитов, лимфоцитов, индекс пролиферации протеина Ki-67, экспрессию протеина P53.

Результаты. При морфологическом исследовании до начала лечения воспаление носило выраженный характер во всех биоптатах. Края язвенного дефекта были инфильтрированы полиморфноядерными лейкоцитами. Количество нейтрофилов составило 75 %, лимфоцитов 25 %. При иммуногистохимическом анализе индекс пролиферации протеина Ki-67 составил 2 %, экспрессия протеина P53 – 2,9 %.

Лечение группы контроля (2-я) стандартным методом приводило к полному очищению трофической язвы от некротических масс на 21-е сутки. В инфильтрате преобладали лимфоциты (70 %), количество нейтрофилов уменьшилось до 30 %. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия биомаркера Ki-67 увеличилась до 7 %, экспрессия биомаркера P53 – 5 %. Комбинированное лечение СДС с применением мексидола и ронколейкина (1-я группа) продемонстрировало максимальный восстановительный эффект уже на 6–14-е сутки. В инфильтрате количество лимфоцитов составляло 85 %, нейтрофильных лейкоцитов уменьшилось до 15 %, пролиферативный индекс биомаркера Ki-67 вырос до 15 %, экспрессия биомаркера P53 до 5,9 %.

Выводы. Применение иммуногистохимических методов исследования биоптатов язв при лечении СДС дает возможность достоверно оценить динамику раневого процесса. Использование в комплексном лечении оригинальных препаратов ронколейкина и мексидола способствует более быстрому уменьшению воспалительного процесса и очищению ран при СДС, что подтверждается увеличением индексов пролиферации Ki и апоптоза P53.

Ключевые слова. Синдром диабетической стопы, трофические язвы, иммуногистохимические методы, ронколейкин, мексидол.

Objective. To evaluate the results of complex conservative treatment of patients with diabetic foot syndrome using immunohistochemical methods of studying tissue bioplates of the affected foot regions.

Materials and methods. Examination and treatment of 129 patients (aged 16 to 80 years) with 1 and 2 type diabetes mellitus, whose course of the disease was complicate by the development of diabetic foot syndrome (DFS) was carried out. The main group (group 1) included 89 patients, who underwent complex conservative treatment added by the preparations mexidol and roncoleukin. Mexidol was used intravenously 10 ml for 10 days, and then tableted drugs in the dose of 125 ml. Roncoleukin was administered intravenously in the dose of 1.0–0.500 units: the 1st day after admission to hospital – as a preoperative preparation; after the surgery – on the 3rd day. The comparison group (group 2) enclosed 40 persons. They received a standard conservative treatment of DFS including sugar-containing, hypotensive and hypolipidemic drugs as well as a local therapy using sorption bandages. Before treatment and two weeks after, the tissue bioplates of the affected regions were taken from patients. For morphological study of bioplates, histochemical methods were applied: Mallory's toluidine blue staining in Heidenhain modification, PAS reaction. The number of leukocytes, lymphocytes, Ki-67 protein proliferation index, P53 protein expression were calculated.

Results. The morphological study before the onset of treatment showed that the inflammation had a marked character in all the bioplates. The margins of the ulcerous defect were infiltrated with polymorphonuclear leukocytes. The number of neutrophils was 75 %, lymphocytes – 25 %. The results of immunohistochemical analysis were the following: Ki-67 protein proliferation index was 2 %, P53 protein expression – 2.9 %. Treatment of the control group (group 2) with the standard method resulted in a complete purification of the trophic ulcer from necrotic mass on the day 21st. In the infiltrate, there prevailed lymphocytes (70 %), the number of neutrophils decreased to 30 %. The result of immunohistochemical study was an increase in Ki-67 biomarker expression up to 7 %, P53 biomarker expression – 5 %. Combined treatment of DFS applying mexidol

and roncoleukin (group 1) demonstrated a maximum restorative effect already on the 6–14 day. In the infiltrate, the number of lymphocytes was 85 %, neutrophile leukocytes fell to 15 %, Ki-67 biomarker proliferation index grew to 15 %, P53 biomarker expression – to 5.9 %.

Conclusions. The use of immunohistochemical methods of research of ulcer bioplates in treatment of DFS makes it possible to reliably evaluate the dynamics of wound process. The application of original preparations roncoleukin and mexidol in complex treatment contributes to a faster reduction of inflammatory process and purification of wounds that is confirmed by an increase in Ki proliferation index and P53 apoptosis.

Keywords. Diabetic foot syndrome, trophic ulcers, immunohistochemical methods, roncoleukin, mexidol.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, возникающей в результате дефектов секреции инсулина и/или действия инсулина, что приводит к серьезному повреждению внутренних органов и тканей [1]. Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения, число людей, страдающих СД, возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. К 2035 г., по данным, предоставленным Международной федерацией диабета, количество больных диабетом в мире вырастет до 592 млн человек, это составляет примерно одну десятую населения мира [2].

Длительное течение СД приводит к развитию осложнений. Почти у 6–10 % пациентов формируется синдром диабетической стопы (СДС), который характеризуется развитием язв, инфекций на фоне нейропатии и ишемии конечности. Больные СД с гнойно-некротическими осложнениями нижних конечностей относятся к особой категории: язвы, и дефекты мягких тканей стопы заживают длительно, что снижает качество жизни, а также приводит к необходимости ампутаций конечности. Количество пациентов, погибших в первые годы после высокой ампутации нижней конечности, достигает 59 % от всех оперированных пациентов. Учитывая, что количество паци-

ентов с сахарным диабетом увеличивается с каждым годом, дальнейшее изучение различных вариантов местного лечения синдрома диабетической стопы, мониторинга гнойного процесса в ране с использованием современных методик остается актуальной задачей [3, 4].

Цель исследования – оценить результаты комплексного консервативного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы с применением иммуногистохимических методов исследования биоптатов тканей пораженных участков стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе отделений гнойной хирургии Ставропольской краевой клинической больницы и Республиканской клинической больницы г. Ижевска. Проведено обследование и лечение 129 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа в возрасте от 16 до 80 лет, у которых течение заболевания осложнилось развитием СДС. Женщин – 60 (46,3 %), мужчин – 69 (53,7 %). В основную группу (1-я) вошли 89 больных СДС, комплексное консервативное лечение которых было дополнено препаратами мексидол и ронколейкин. В группу сравнения (2-я) вошли 40 человек. Они получали стандартное консервативное лечение СДС, которое включало сахароснижающие, гипотензивные и гиполипидемические пре-

параты, а также местное лечение сорбционными повязками.

Из 89 пациентов основной группы у 68 (76 %) диагностирована нейропатическая форма, у 16 (18 %) – нейроишемическая и у 5 (6 %) – ишемическая. В группе сравнения из 40 больных нейропатическая форма обнаружена у 27 (68 %), нейроишемическая – у 19 (22 %), ишемическая – у 4 (10 %). Основные клинические проявления СДС характеризовались наличием гнойно-некротического поражения подошвенной поверхности стопы и области плюсневых костей (70 %), значительно реже – тыльной стороны стопы (13,5 %). Язвенные дефекты на стопе относились к 1-й или 2-й степени тяжести по классификации WIFI.

Обследование пациентов включало общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарного индекса интоксикации, биохимический и общий анализ крови, ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей.

Всем пациентам проведено комплексное лечение. Дополнительно больным первой группы назначали ронколейкин и мексидол. Мексидол вводили внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. Ронколейкин вводили внутривенно по 1,0–500 ед.: в 1; 5-е и 7-е сут в программе комплексного лечения.

Перед лечением и через две недели у пациентов были взяты биоптаты тканей пораженных участков стопы. Для морфологического изучения биоптатов использовали гистохимические методы: окраски толуйдиновым синим по Маллори в модификации Гейденгайна, ШИК-реакцию. В биоптате подсчитывали количество лейкоцитов, лимфоцитов, определяли индекс пролиферации протеина Ki-67, экспрессию протеина P53.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у пациентов обеих групп обнаружена умеренная анемия. Уровень гемоглобина крови в среднем составил $90,4 \pm 2,39$ г/л. У большинства больных при поступлении наблюдался лейкоцитоз – $(13,37 \pm 6,46) \cdot 10^9$ /л и повышение СОЭ – $67,4 \pm 8,52$ мм/ч.

В первой группе после проведенного лечения уровень гемоглобина увеличился на 13,8 %, содержание лейкоцитов уменьшилось на 24,21 % и уровень СОЭ снизился на 43,82 %. Во второй группе к концу стандартного лечения содержание гемоглобина увеличилось на 7 %. Зарегистрировано снижение уровня лейкоцитов на 23,71 %, СОЭ – на 17,95 %, но полной нормализации этих показателей не произошло.

При морфологическом исследовании до начала лечения воспаление носило выраженный характер во всех биоптатах. Края язвенного дефекта были инфильтрированы полиморфноядерными лейкоцитами. Количество нейтрофилов составило 75 %, лимфоцитов 25 %. Также обнаруживали сосудистые нарушения, дистрофические изменения тканей и отек. При иммуногистохимическом анализе индекс пролиферации протеина Ki-67 составил 2 %, экспрессия протеина P53 – 2,9 %.

Лечение группы контроля (2-я) стандартным методом приводило к полному очищению трофической язвы от некротических масс на 21-е сутки, дно заполнялось грануляционной тканью. Поверхностный слой был представлен юной соединительной тканью, под ней определялся слой созревающей грануляционной ткани. В инфильтрате преобладали лимфоциты (70 %), количество нейтрофилов уменьшилось до 30 % (рис. 1).

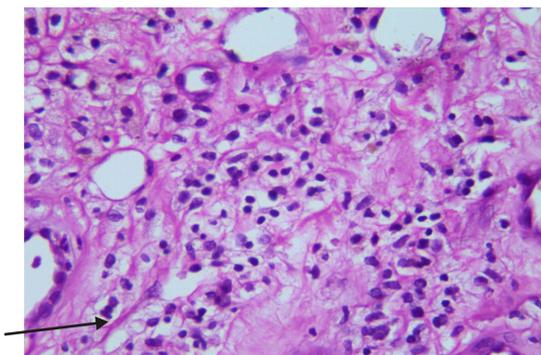


Рис. 1. Лимфоцитарные инфильтраты в дерме (на 21-е сутки), контрольная группа. Метод исследования – иммуногистохимический. Окраска по Романовскому – Гимзе, увеличение $\times 200$. Наблюдается пролиферация стволовых клеток. На поверхности соединительной ткани 5–6 рядов камбиальных клеток

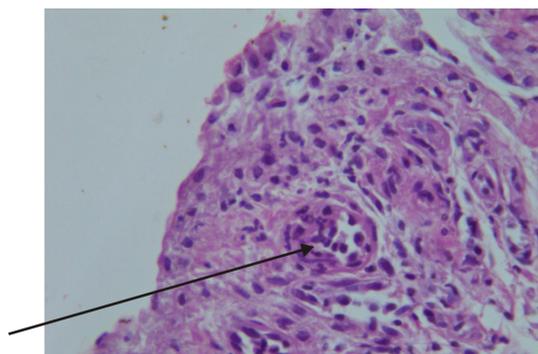


Рис. 2. Очищение поверхности язвы (на 6–14-е сутки), основная группа. Метод исследования – иммуногистохимический. Окраска по Романовскому – Гимзе, увеличение $\times 200$. На 7-е сутки лечения препаратами мексидола и ронколейкина наблюдается очищение поверхности язвы

При иммуногистохимическом исследовании грануляционной ткани экспрессия биомаркера Ki-67 составила 7 %, экспрессия биомаркера P53 – 5 %.

Комбинированное лечение СДС с применением мексидола и ронколейкина (1-я группа) продемонстрировало максимальный восстановительный эффект уже на

6–14-е сутки. К этим срокам снижались проявления сосудистых реакций, уменьшался отек окружающих тканей, усиливались процессы регенерации. Количество нейтрофилов и лимфоцитов служит маркером любого воспалительного процесса, в том числе и при СДС [5, 6]. В инфильтрате количество лимфоцитов составляло 85 %, нейтрофильных лейкоцитов уменьшилось до 15 % (рис. 2).

Показателем усиления репаративных процессов в трофической язве служили результаты гистохимического исследования с иммунным анализом: пролиферативный индекс биомаркера Ki-67 вырос до 15 %, экспрессия биомаркера P53 – до 5,9 %, аналогичные данные были получены в исследованиях других авторов [7, 8].

Имуногистохимические методы исследования воспалительного процесса любой этиологии позволяют оценить динамику очищения и заживления раны. Применение в комплексном лечении оригинального иммунного препарата ронколейкина и антигипоксанта мексидола позволило добиться очищения трофических язв и гнойных ран в более короткие сроки и избежать ампутации, что значительно улучшило качество жизни пациентов.

Ронколейкин применяют в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений СДС у больных сахарным диабетом с 1996 г. Впервые препарат был применен М.В. Егоренковым в лечении 167 больных в период 1996 по 2000 г. в 1-м Военно-морском клиническом госпитале и в Центре по лечению хирургической инфекции Санкт-Петербурга. Проведенная работа на основе применения иммуногистохимического исследования биоптатов тканей стопы подтвердила эффективность использования ронколейкина и мексидола в очищении гнойных ран при СДС по сравнению с традиционным консервативным лечением.

Выводы

1. Применение иммуногистохимических методов исследования биоптатов язв при лечении СДС дает возможность достоверно оценить динамику раневого процесса.

2. Использование в комплексном консервативном лечении ронколейкина и мексидола способствует более быстрому уменьшению воспалительного процесса и очищению ран при СДС, что подтверждается увеличением индексов пролиферации Ki и апоптоза P53.

Библиографический список

1. *Асатурова А.В.* Изоформы белка p53: роль в норме и патологии, особенности выявления и клиническое значение. *Успехи современного естествознания* 2015; 3: 3–12.

2. *Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Грищенко В.А.* Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение. *Человек и его здоровье* 2016; 1: 33–40.

3. *Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. *Раны и раневая инфекция* 2015; 3: 60–81.

4. *Гомыдова И.И., Бигеева А.Н.* Диабетическая стопа. Описание клинического случая. *Молодой ученый* 2019; 20: 167–169.

5. *Заривчацкий М.Ф., Лукин П.С., Виноградов А.Б.* Цитологическое исследование динамики раневого процесса при синдроме диабетической стопы. *Пермский медицинский журнал* 2017; 3: 3–18.

6. *Заривчацкий М.Ф., Лукин П.С., Смирнова Е.Н., Кравцова Т.Ю., Блинов С.А.* Особенности диагностики и лечения хирургических заболеваний на фоне сахарно-

го диабета: учебное пособие. Пермь 2021; 164–169.

7. *Есипов В.К., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Грищенко В.А.* Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с применением оригинальной хирургической методики. *Креативная хирургия и онкология* 2014; 3: 61–68.

8. *Забудская К.Н.* Маркер бесконечности Ki-67. *MEDACH* 2019; 1: 1–8.

REFERENCES

1. *Asaturova A.V.* Isoforms of p53 protein: role in norm and pathology, features of detection and clinical significance. *Successes of Modern Natural Science* 2015; 3: 3–12.

2. *Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Gritsenko V.A.* Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classification and treatment. *Man and his health* 2016; 1: 33–40.

3. *Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *Rany i ranevaya infektsiya* 2015; 3: 60–81.

4. *Gomydova I.I., Bigeeva A.N.* Diabetic foot. Description of the clinical case. *Young scientist* 2019; 20: 167–169.

5. *Zarivchatskiy M.F., Lukin P.S., Vиноградов А.В.* Cytological study of the dynamics of the wound process in diabetic foot syndrome. *Perm Medical Journal* 2017; 3: 3–18.

6. *Zarivchatskiy M.F., Lukin P.S., Sмирнова Е.Н., Кравцова Т.Ю., Блинов С.А.* Features of diagnosis and treatment of surgical diseases on the background of diabetes mellitus: study guide. *Perm* 2021; 3: 164–169.

7. *Esipov V.K., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Gritsenko V.A.* Experience in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome using an original

surgical technique. *Creative Surgery and Oncology* 2014; 3: 61–68.

8. *Zabudskaya K.N.* Infinity marker Ki-67. *MEDACH* 2019; 1: 1–7.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 08.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Оценка эффективности лечения синдрома диабетической стопы с применением иммуногистохимических исследований / С.Н. Стяжкина, Э.Д. Байрамкулов, Н.А. Кирьянов, Э.Р. Шарифуллина, А.А. Жарова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 125–131. DOI: 10.17816/pmj395125-131

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Bairamkulov E.D., Kiryanov N.A., Sharifullina E.R., Zharova A.A. Evaluation of treatment efficiency of diabetic foot syndrome using immunohistochemical studies. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 125-131. DOI: 10.17816/pmj395125-131

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 618.3/.7 - 036.88 - 053

DOI: 10.17816/pmj395132-138

НЕБЛАГОПОЛУЧНЫЕ МАТЕРИНСКИЕ ИСХОДЫ: ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА И ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

С.Н. Берсенева^{1}, Н.В. Исаева², М.М. Падруль², Е.В. Черкасова³*

¹Перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

³Министерство здравоохранения Пермского края, г. Пермь, Россия

UNFAVORABLE MATERNAL OUTCOMES: AGE STRUCTURE AND TERRITORIAL DISTRIBUTION

S.N. Berseneva^{1}, N.V. Isaeva², M.M. Padrul², E.V. Chercasova³*

¹Perinatal Center of Perm Regional Clinical Hospital,

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,

³Ministry of Health of the Perm Region, Perm, Russia

Цель. Анализ и оценка факторов, связанных с возрастом и территориальным распределением, у женщин с неблагоприятными материнскими исходами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистики о всех случаях неблагоприятных материнских исходов (умерших женщин и женщин с

© Берсенева С.Н., Исаева Н.В., Падруль М.М., Черкасова Е.В., 2022

тел. +7 952 325 26 74

e-mail: bers.s2014@yandex.ru

[Берсенева С.Н. (*контактное лицо) – акушер-гинеколог; Исаева Н.В. – профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1; Падруль М.М. – профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1; Черкасова Е.В. – доктор медицинских наук, заместитель начальника управления по организации медицинской помощи детскому населению и родовспоможению, реабилитации и паллиативной помощи, начальник отдела по родовспоможению и организации репродуктивных технологий].

© Berseneva S.N., Isaeva N.V., Padrul M.M., Chercasova E.V., 2022

tel. +7 952 325 26 74

e-mail.ru: bers.s2014@yandex.ru

[Berseneva S.N. (*contact person) – gynecologist; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare № 1; Padrul M.M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Chercasova E.V. – MD, PhD, Deputy Head of the Department of Organization of Medical Care to Children Population and Obstetrics, Rehabilitation and Palliative Care, Head of the Department of Obstetrics and Organization of Reproductive Technologies].

near-miss – «едва не умерших») по возрасту и структуре по месту жительства (город, село) в сопоставлении с родильницами с благополучными исходами в Пермском крае (ПК), Приволжском федеральном округе (ПФО) и Российской Федерации (РФ) за 1997–2020 гг.

Результаты. В возрастной структуре умерших женщин в ПК основную долю (по 46,7 %) занимали женщины в возрасте 20–29 и 30–39 лет, что отличалось от группы сравнения. Среди родильниц с благополучными исходами в ПК, ПФО и РФ на первом месте находились женщины в возрасте 20–29 лет – 59,3; 62,5 и 60,2 % соответственно, что в 1,3 раза выше соответствующей доли при материнской смертности (МС). На втором месте были женщины 30–39 лет – 29,6; 27,9 и 29,1 % соответственно, что в 1,6 раза меньше относительно умерших женщин соответствующего возраста. Доля юных родильниц 15–19 лет составил 9,2; 7,7 и 8,9 % соответственно, что в 1,4 раза выше, чем у погибших женщин.

Возрастная структура женщин с несостоявшейся материнской смертностью (НМС) незначительно отличалась от таковой у умерших женщин и существенно – от всех родильниц в ПК, ПФО, РФ. Так, по среднескользящим данным основную долю женщин с НМС составили женщины, возраст которых 20–29 лет – 51,8 %. Доля родильниц в возрасте 20–29 лет в ПК, ПФО и РФ составила соответственно 59,3; 62,5 и 60,2 %. На втором месте в ПК – женщины с НМС в возрасте 30–39 лет – 31,5 %. Доля родильниц в возрасте 30–39 лет в ПК, ПФО и РФ равна соответственно 29,6; 27,9 и 29,1 %. На третьем месте юные родильницы с НМС в возрасте 15–19 лет – 14,8 %, доля таких пациенток в ПК, ПФО и РФ равна 9,2; 7,7 и 6,6 % соответственно.

Среди умерших женщин по среднескользящим данным преобладала доля городских жительниц – 60,0 %. В сельской местности доля умерших женщин – 40,0 %.

По месту жительства доля женщин с НМС не отличалась от соответствующих данных в группе МС и составила 57,4 % в городе и 42,6 % в селе. В ПК, ПФО и РФ среди всех родильниц данное соотношение составило 72,7 и 27,3 %; 71,6 и 28,4 %; 73,3 и 26,7 % соответственно на всех сравниваемых территориях.

Выводы. Группами риска при МС и НМС явились женщины в возрасте 20–29 лет, жительницы города и села, повышенного риска – сельские женщины в возрасте 30–39 лет.

Ключевые слова. Материнская смертность, несостоявшаяся материнская смертность, возраст, территориальное распределение.

Objective. To analyze and evaluate the factors connected with age and territorial distribution among women with unfavorable maternal outcomes.

Materials and methods. A retrospective epidemiological analysis of official statistics data on all cases of unfavorable maternal outcomes (deceased women and women with near-miss – "almost dead") by age and structure at the place of residence (city, village) in comparison with successful outcomes in Perm Krai (PK), Privolzhsky Federal Region (PFR) and the Russian Federation (RF) for 1997–2020 was carried out.

Results. In the age structure of deceased women in PK, the main share of 46.7 % was occupied by women aged 20–29 and 30–39 years, that differed from the comparison group. Among the mothers with successful outcomes in PK, PFR and RF, women aged 20–29 years were in the first place – 59.3, 62.5 and 60.2 %, respectively, that is 1.3 times higher than the corresponding proportion in MM. In the second place, there were women aged 30–39 years – 29.6; 27.9 and 29.1 %, respectively, that is 1.6 times less than the deceased women of the corresponding age. The percentage of young mothers aged 15–19 was 9.2; 7.7 and 8.9 %, respectively, that is 1.4 times higher than that of the deceased women.

The age structure of women with failed maternal mortality (FMM) differed slightly from that of deceased women and significantly – from all puerperas in PK, PFR, RF. Thus, according to the average long-term data, the main share of women with FMM was women aged 20–29 years – 51.8 %. The percentage of puerperas aged 20–29 years in PK, Privolzhsky Federal Region and the Russian Federation was 59.3, 62.5 and 60.2 respectively. In the second place in PK are women with FMM aged 30–39 years – 31.5 %. The share of puerperas aged 30–39 years in PK, PFR and RF is 29.6 %, 27.9 % and 29.1 %, respectively. In the third place, there are young puerperas with FMM aged 15–19 years – 14.8 %. The proportion of such patients in PK, PFR and RF is 9.2, 7.7 and 6.6 %, respectively.

According to the average long-term data, the proportion of urban residents prevailed among the deceased women – 60.0 %. In the rural areas, the proportion of women who died was 40.0 %.

By the place of residence, the share of women with FMM did not differ from the corresponding data in the MM group and amounted to 57.4 % in the city and 42.6 % in the village. In PK, PFR and RF, this ratio was 72.7 and 27.3 %; 71.6 and 28.4 %; 73.3 and 26.7 % respectively in all the compared territories).

Conclusions. The risk groups for MM and FMM were women aged 20–29 years, residents of the city and village, high-risk group – rural women 30–39 years.

Keywords. Maternal mortality, failed maternal mortality, age, territorial distribution.

ВВЕДЕНИЕ

При анализе качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам принято оценивать материнскую смертность (МС) и несостоявшуюся материнскую смертность (НМС). Количественные характеристики МС и НМС считаются самыми интегрированными показателями репродуктивного здоровья населения, отражающими уровень социально-экономического развития страны, доступность и качество оказания в ней медицинской помощи [1, 2].

МС учитывает все случаи смерти женщин, наступившие при беременности или в течение 42 дней после её окончания от причин, связанных с беременностью или отягощённых самой беременностью, или её ведением, без учета случайно возникших причин смерти. Коэффициент материнской смертности рассчитывается на 100 тыс. живорожденных [1].

Кроме того, привести к инвалидности и стать причиной отдаленного летального исхода у матери могут осложнения беременности, родов и послеродового периода с формированием полиорганной дисфункции или недостаточности, требующие проведения интенсивной терапии, трансфузии крови и экстренных хирургических вмешательств, выжить при которых позволяет исключительно оказание высококвалифицированной медицинской помощи. Пациенток, имеющих такие осложнения, характеризуют термином «материнская заболеваемость, едва не лишившая женщину жизни» (near-miss maternal morbidity) [3]

или near miss («почти потерянные», «едва не умершие») – несостоявшаяся материнская смертность [4]. Рабочей группой ВОЗ разработан сводный перечень таких состояний и предложены их идентификационные критерии: дисфункция сердечно-сосудистой системы, нарушение функции внешнего дыхания, почечная дисфункция, дисфункция коагуляции, печеночная дисфункция, неврологическая дисфункция, маточная дисфункция [5].

До настоящего времени остаются малоизученными эпидемиологические проявления материнской (МС) и несостоявшейся материнской смертности (НМС), в частности возрастной структуры и структуры по месту жительства (город, село) на разных территориях России.

Цель исследования – анализ и оценка структуры по возрасту и территориальному распределению в группах женщин с неблагоприятными исходами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистики о всех случаях неблагоприятных материнских исходов (умерших женщин и женщин с near-miss – «едва не умерших») по возрасту и структуре по месту жительства (город, село) в сопоставлении с родильницами с благополучными исходами, проживающими в Пермском крае (ПК), Приволжском федеральном округе (ПФО) и Российской Федерации (РФ), за 1997–2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении возрастной структуры умерших женщин в ПК по среднемноголетним данным установлено, что основную и при этом одинаковую долю (по 46,7 %) занимали женщины в возрасте 20–29 и 30–39 лет, юные пациентки составляли 6,6 % (рис. 1).

Возрастная структура МС в ПК отличалась от таковой среди всех родильниц ПК, ПФО и РФ, а именно в общей когорте родивших на первом месте находились женщины в возрасте 20–29 лет с долей, равной 59,3; 62,5 и 60,2 % соответственно, что в 1,3 раза выше доли при МС ($p < 0,05$). На втором месте были женщины 30–39 лет – 29,6; 27,9 и 29,1 %, что в 1,6 раза меньше относительно количества умерших женщин ($p < 0,05$). Юных родильниц в возрасте 15–19 лет было 9,2 %, что в 1,4 раза выше, чем среди погибших женщин ($p < 0,05$).

Аналогичное возрастное распределение имели все родившие женщины в ПФО и РФ.

При оценке по среднемноголетним данным распределения МС среди женщин, проживавших в городской или сельской местностях ПК, установлена преобладающая доля городских жительниц – 60,0 %. В сельской местности доля умерших женщин составила 40,0 % (рис. 2).

Структура всех родильниц с благополучными исходами ПК, ПФО, РФ из городов и сел полностью отличалась от таковой при МС: из городов доля всех родильниц составила 72,7; 71,6 и 73,3 % соответственно, что в 1,2 раза выше относительно количества умерших женщин ($p < 0,05$). Одна треть женщин – 27,3; 28,4 и 26,7 % соответственно – была из сельской местности, что в 1,5 раза меньше, чем среди погибших женщин ($p < 0,05$).

Структура родильниц из городов и сел в ПФО и РФ не отличалась от таковой в ПК (см. рис. 2).

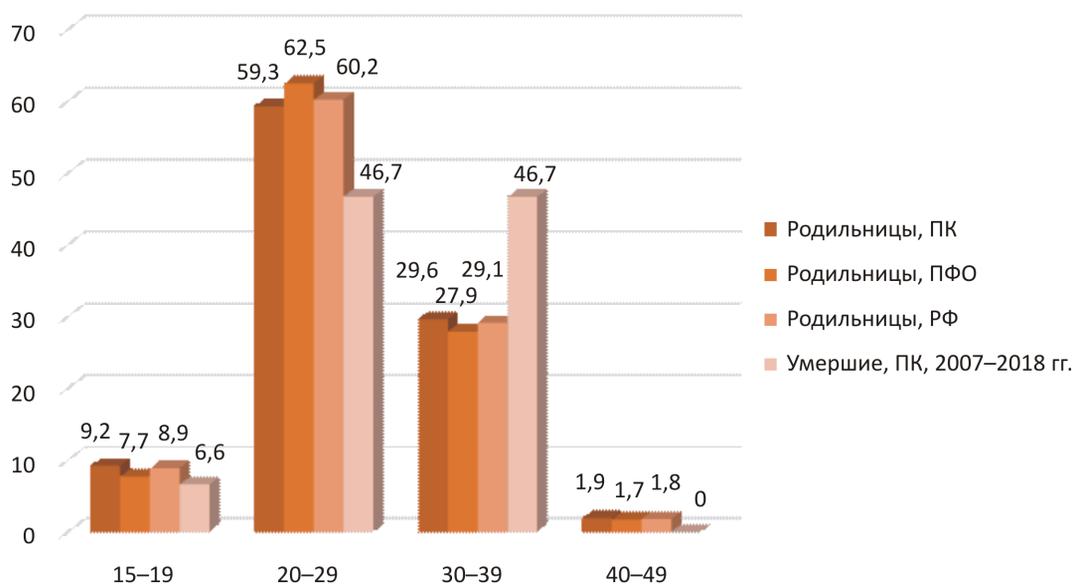


Рис. 1. Распределение по возрасту родильниц с благополучными исходами (ПК, ПФО, РФ, 1997–2020 гг.) и умерших женщин (ПК, 2007–2018 гг.)

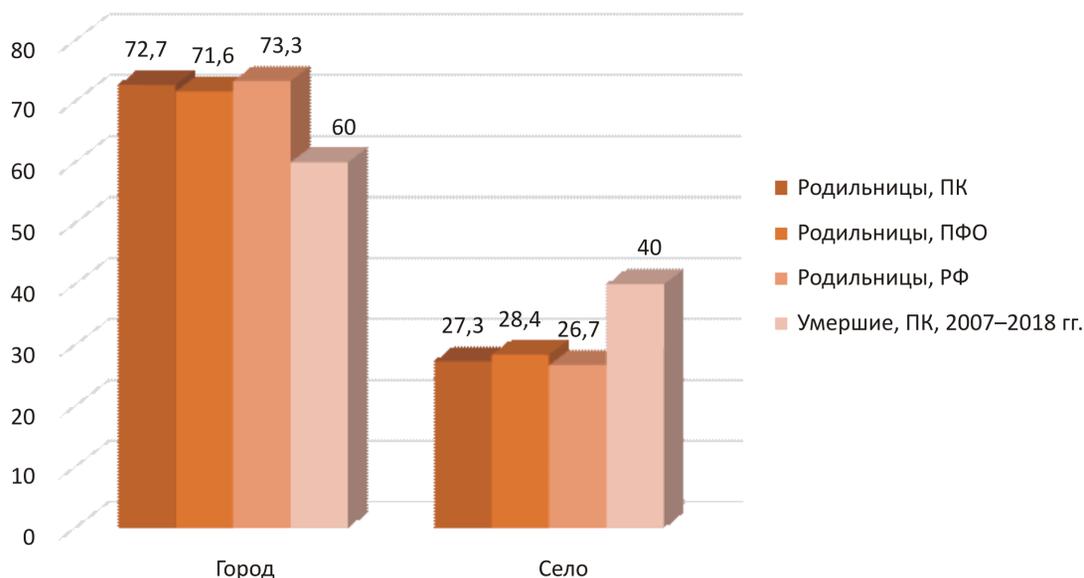


Рис. 2. Распределения по месту жительства родильниц с благополучными исходами (ПК, ПФО, РФ, 1997–2020 гг.) и умерших женщин (ПК, 2007–2018 гг.)

Возрастная структура женщин с НМС незначительно отличалась от таковой среди умерших женщин и существенно – от родильниц с благополучными исходами в ПК, ПФО, РФ. Так, по среднемноголетним данным основную долю женщин с НМС составили лица в возрасте 20–29 лет – 51,8 % против 46,7 % среди умерших женщин ($p > 0,05$) (рис. 3).

Доля родильниц в возрасте 20–29 лет в ПК, ПФО и РФ составила 59,3 % ($p < 0,05$); 62,5 % ($p < 0,05$) и 60,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Второе место в ПК занимали женщины с НМС в возрасте 30–39 лет – 31,5 % (МС в этом возрастном периоде – 46,7 %) ($p < 0,05$). Доля родильниц в возрасте 30–39 лет в ПК, ПФО и РФ равна 29,6 % ($p < 0,05$); 27,9 % ($p < 0,05$) и 29,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

По месту жительства женщины с НМС не отличались от соответствующих данных

при МС: 57,4 % в городе и 42,6 % в селе, среди умерших женщин 60,0 и 40,0 % соответственно ($p > 0,05$) (рис. 4).

В ПК, ПФО и РФ данное соотношение составило 72,7 и 27,3 %; 71,6 и 28,4 %; 73,3 и 26,7 % соответственно ($p < 0,05$ на всех сравниваемых территориях).

Выводы

1. Группами риска при материнских потерях и «едва не умерших» явились женщины в возрасте 20–39 лет, жительницы города и села, повышенного риска – сельские женщины 30–39 лет.

2. Возрастное распределение и структура по месту жительства среди женщин с неблагоприятными материнскими исходами отличались от таковых у родильниц с благополучными исходами ПК, ПФО, РФ.

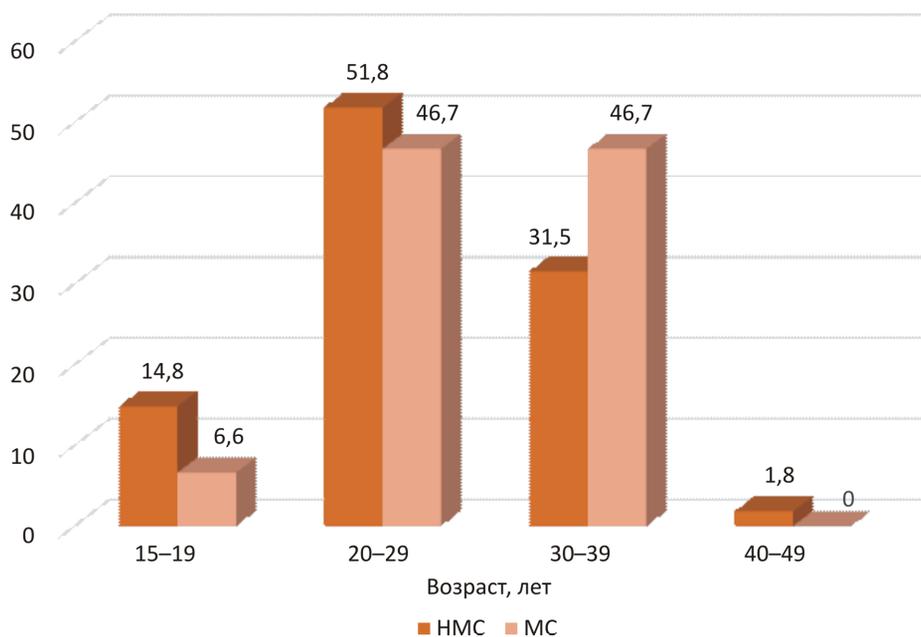


Рис. 3. Распределение по возрастам женщин с НМС, ПК, 2015–2018 гг., и умерших женщин, ПК, 2007–2018 гг., %

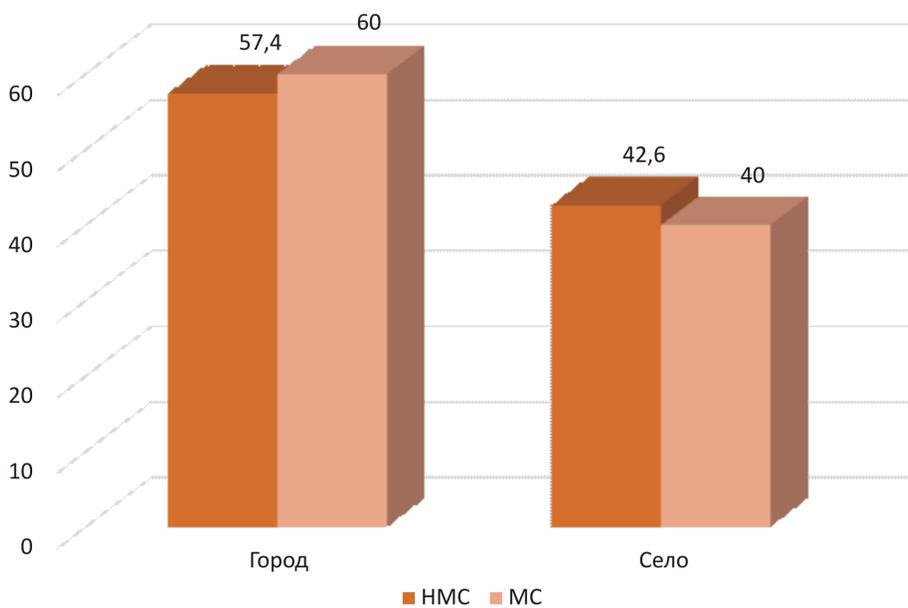


Рис. 4. Распределение по месту жительства женщин с НМС и умерших, ПК, 2015–2018 гг., %

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: нац. руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа 2009; 1200.

2. Что кроется за цифрами. Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности. Бюллетень ВОЗ. Департамент репродуктивного здоровья 2004; 176.

3. Oliveira L.C., Ribeiro A.A., Gesta D. Obi-tas fetais e neonateis entre casos de near-miss vnaterno. *Revista de Associocio Medica Brasileira* 2013; 59 (5): 487.

4. Camargo S., Pacagnella R.C., Cecatti J.G. et al. Subsequent reproductive outcome in women who have experienced a potentially life-threatening condition or a maternal near miss during pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 8 (66): 1367–1372.

5. Souza J.P., Cecatti J.G., Haddad S.M. et al. On behalf of the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group and Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity / The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity. *PLoS One* 2012; 7 (8): e44129.

2. What lies behind the numbers. Study of maternal mortality and complications in order to ensure a safe pregnancy. WHO Bulletin. Department of Reproductive Health 2004; 176.

3. Oliveira L.C., Ribeiro A.A., Gesta D. Obi-tas fetais e neonateis entre casos de near-miss vnaterno. *Revista de Associocio Medica Brasileira* 2013; 59 (5): 487.

4. Camargo S., Pacagnella R.C., Cecatti J.G. et al. Subsequent reproductive outcome in women who have experienced a potentially life-threatening condition or a maternal near miss during pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 8 (66): 1367–1372.

5. Souza J.P., Cecatti J.G., Haddad S.M. et al. on behalf of the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group and Brazilian Network for Surveillance of Severe / Maternal Morbidity The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity. *PLoS One* 2012; 7 (8): e44129.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. *Obstetrics: nats. Manual*. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 1200.

Поступила: 13.10.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к публикации: 20.10.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Неблагополучные материнские исходы: возрастная структура и территориальное распределение / С.Н. Берсенева, Н.В.Исаева, М.М. Падруль, Е.В. Черкасова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 132–138. DOI: 10.17816/pmj395132-138

Please cite this article in English as: Berseneva S.N., Isaeva N.V., Padrul M.M., Chercasova E.V. Unfavorable maternal outcomes: age structure and territorial distribution. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 132-138. DOI: 10.17816/pmj395132-138

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.4-006

DOI: 10.17816/pmj395139-143

ТРУДНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.П. Яшина^{1,3}, З.А. Афанасьева^{1,2}, Т.Л. Шарапов²*

¹Казанская государственная медицинская академия,

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань,

³Городская клиническая больница № 18 им. профессора К.Ш. Зыятдинова, г. Казань, Россия

A DIFFICULT ENDOCRINOLOGICAL PATIENT IN ONCOLOGICAL PRACTICE. OWN CLINICAL OBSERATION

D.P. Yashina^{1,3}, Z.A. Afanasyeva^{1,2}, T.L. Sharapov²*

¹Kazan State Medical Academy,

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan,

³Central City Clinical Hospital №18 named after. Professor K.Sh. Zyyatdinov, Kazan, Russian Federation

Синдром Клайнфельтера – генетическое заболевание у лиц мужского пола, встречается один случай на 1000 новорожденных, обусловлено наличием в кариотипе удвоенной X-хромосомы (кариотип 47XXY), служит наиболее частой причиной первичного гипогонадизма. Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений, наиболее частые – первичное мужское бесплодие, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, остеопения и остеопороз. Клиническая

© Яшина Д.П., Афанасьева З.А., Шарапов Т.Л., 2022

тел. +7 927 153 87 73

e-mail: darya.nikulina.94@list.ru

[Яшина Д.П. (*контактное лицо) – аспирант кафедры онкологии, радиологии паллиативной медицины, врач-онколог, ORCID: ID 0000-0003-2746-8837; Афанасьева З.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заведующая центром диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Шарапов Т.Л. – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий онкологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-8093-473X].

©Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Sharapov T.L., 2022

tel. +7 927 153 87 73

e-mail.ru: darya.nikulina.94@list.ru

[Yashina D.P. – postgraduate student of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, oncologist, ORCID: ID 0000-0003-2746-8837; Afanasyeva Z.A. – MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Head of the Center for Diagnostics and Treatment of Patients with Thyroid and Other Endocrine Organs Tumors, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Sharapov T.L. – Candidate of Medical Sciences, oncologist, Head of the Oncological Unit №2, ORCID: 0000-0002-8093-473X].

вариабельность приводит к развитию ассоциированных состояний на фоне изменения гормональной регуляции и наблюдению у разных специалистов, как следствие, к позднему диагностированию синдрома. Эндогенный гиперкортицизм в 20–30 % вызван синдромом Иценко – Кушинга, в структуре которого около 70–80 % приходится на односторонние аденомы надпочечников (кортикостеромы). АКТГ-независимый гиперкортизолизм приводит к ряду метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, стероидный диабет, остеопороз. Длительное подавление АКТГ по принципу обратной связи приводит к подавлению секреции гормонов гипофизозависимых эндокринных желез (в том числе и половых стероидов). Клиническое наблюдение иллюстрирует сложные патофизиологические нарушения, возникающие в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой/гонадной оси при сочетании двух синдромов, а также важность комплексного обследования эндокринологических пациентов.

Ключевые слова. Синдром Клайнфельтера, синдром Иценко – Кушинга, кортикостерома, первичные гипогонадизм.

Klinefelter syndrome is a genetic disease in males (1 per 1000 newborns) due to the presence of a doubled X chromosome in the karyotype (47XXY karyotype), the most common cause of primary hypogonadism. It is characterized by polymorphism of clinical manifestations, the most common of which are primary male infertility, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, osteopenia and osteoporosis. Clinical variability leads to the development of associated conditions against the background of changes in hormonal regulation and observation by different specialists, as a result – to late diagnosis of the syndrome. Endogenous hypercorticism in 20–30 % is caused by Itsenko – Cushing's syndrome, in the structure of which about 70–80 % are unilateral adrenal adenomas (corticosteromas). ACTH-independent hypercorticism leads to a number of metabolic and cardiovascular disorders, including abdominal obesity, arterial hypertension, steroid diabetes, and osteoporosis. Long-term suppression of ACTH, according to the feedback principle, leads to suppression of the secretion of hormones of the pituitary endocrine glands (including sex steroids). The clinical observation illustrates the complex pathophysiological disorders that occur when the hypothalamic-pituitary-adrenal / gonadal axis is disturbed in a combination of two syndromes, as well as the importance of a comprehensive examination of endocrinological patients.

Keywords. Klinefelter syndrome, Itsenko – Cushing's syndrome, corticosteroma, primary hypogonadism.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Клайнфельтера (СК), или первичный гипогонадизм – генетически детерминированное заболевание лиц мужского пола, для которого характерно изменение в мужском кариотипе в виде наличия дополнительной X-хромосомы. Цитогенетические варианты многообразны и зависят от количества дополнительных X-хромосом [1, 2]. Наиболее распространенным «классическим» вариантом, встречающимся в 90 % случаев СК, является 47, XXY. Встречаемость синдрома высокая и варьируется в пределах 1:500/1000 новорожденных мальчиков (0,1–0,2 %), однако выявляемость низкая и зависит от возраста, в допубертатном периоде составляет около 10 %, в течении всей жизни мужчины – 25 %.

Эндокринные нарушения при СК обусловлены дефицитом андрогенов, вследствие

чего наблюдается сдвиг в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной/надпочечниковой оси. Клинические проявления многообразны и варьируются в зависимости от возрастной категории. В детском возрасте и пубертатном периоде наиболее отличительными проявлениями служат гипогонадизм (малый объем тестикул, менее 6 мл), крипторхизм, малый объем пениса, диспропорция тела (длинные ноги, превышающие длину тела), гинекомастия, скудное оволосенение, нарушение интеллектуального развития (зависит от количества дополнительных X-хромосом). У зрелых мужчин на первый план выступают жалобы на бесплодие, эректильную дисфункцию, снижение либидо. Обращает на себя внимание гипогонадизм, при этом у большинства представителей размер полового члена остается нормальным. Длительный дефицит андрогенов приводит к ряду метаболических ассоцииро-

ванных нарушений – абдоминальному ожирению (50 %), метаболическому синдрому (46 %), остеопении (5–40 %), сахарному диабету 2-го типа (10–39 %), остеопорозу (10 %), а также кардиоваскулярным и гемореологическим нарушениям (пролапс митрального клапана – 0–55 %, острый венозный тромбоз – 4,7 %, легочная эмболия – 2,3 %). Клиническое многообразие приводит к поздней диагностике синдрома ввиду обследования и наблюдения пациентов у разных специалистов [1, 2].

Эндогенный гиперкортицизм (гиперкортизолизм) – синдром, при котором вследствие длительного воздействия на ткани и органы избыточного количества глюкокортикоидов также развиваются метаболические и кардиоваскулярные нарушения. Причины гиперкортизолизма можно разделить на две группы: АКТГ-индуцированные, которые составляют около 60–70 % случаев (болезнь Иценко – Кушинга и АКТГ-эктопический синдром) и АКТГ-независимые – 20–30 % случаев. Гиперпродукция кортизола, не зависящая от стимулирования АКТГ, развивается вследствие первичного поражения надпочечников – синдром Иценко – Кушинга (СИК). Различают одностороннее поражение при СИК – аденома/кортикостерома (75–90 %) или аденокортикальный рак (менее 5 %), и двустороннее, встречающееся в 10 % случаев [3].

При кортикостероме на первый план выступают проявления, связанные с изменением липидного, углеводного и белкового, минерального обмена: абдоминальное ожирение в виде «жирового фартука», глюкокортикоидиндуцированный диабет, тонкая кожа вследствие нарушения синтеза коллагена, с багровыми стриями в области живота, плеч, бедер и остеопороз. Усугубление метаболических нарушений, прямого прессорного влияния на сосудистую стенку и водно-электролитный обмен в результате повышенной реабсорбции натрия и воды приводят к развитию кардиоваскулярных заболеваний. Вследствие длительной АКТГ-независимой секреции

глюкокортикоидов происходит подавление секреции рилизинг-гормонов гипоталамусом, уменьшение продукции не только АКТГ, но гонадотропных гипофизарных гормонов-фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [4].

Пример таких сочетанных нарушений представлен в собственном клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 30 лет, находился на стационарном лечении в ГАУЗ РКОД МЗ РТ по поводу образования правого надпочечника. Считал себя больным в течение двух последних лет, когда отметил быстрый набор массы тела (40 кг за два года), повышение артериального давления (АД) до 140/100 мм рт. ст. В 2021 г. в связи выявлением остеопороза при переломе левой подвздошной кости было проведено комплексное обследование. По результатам лабораторно-инструментальных исследований диагностированы остеопороз, гиперкортицизм, образование правого надпочечника, синдром Клайнфельтера.

На момент консультации у онколога-эндокринолога ГАУЗ РКОД МЗ РТ предъявлял жалобы на повышение АД до 140/100 мм рт. ст., увеличение массы тела. При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Вес – 110 кг, рост 178 см, индекс массы тела – 37, что соответствует ожирению 2-й степени. Обнаружены длинные розовые стрии на коже живота, коже плечевой области с двух сторон (рисунок).

При осмотре отмечено, что щитовидная железа и лимфатические узлы шеи не пальпируются. Данные лабораторного исследования гормонального статуса: ТТГ – 0,5 мЕд/л (0,4–4,0 мЕд/л), ФСГ – 0,41 мЕд/л (0,95–11,95), ЛГ – менее 0,09 мЕд/л (1,14–8,75 мЕд/л), пролактин – 221,0 мЕд/л (73–407 мЕд/л), паратгормон – 3,73 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л), АКТГ – менее 6,0 пг/мл, кортизол утренняя – 25,39 мкг/дл (до

19,4 мкг/дл), свободный кортизол, суточная экскреция – 1727,0 нмоль/к (менее 485,0), 25-ОН-витамин D – 23,6 нг/мл, тестостерон – 0,812 нг/мл (2,49–8,36 нг/мл), инсулин – 18,3 мкЕд/мл (2,7–10,4 мкЕд/мл).



Рис. Пациент А, клинические проявления (абдоминальное ожирение, стрии)

В общем анализе крови обнаружено повышение уровня гемоглобина до 190 г/л, эритроцитоз, повышение гематокрита до 57,6 %. В биохимическом анализе крови диагностировано повышение активности трансаминаз. При денситометрии отмечено, что минеральная плотность костной ткани ниже ожидаемого значения для данного возраста, а при УЗИ диагностирована гипоплазия яичек. МРТ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием позволила обнаружить в латеральной ножке правого надпочечника объемное образование с четкими ровными контурами, размером до 34×32×40 мм, имеющее изоинтенсивный МР-сигнал. После контрастного усиления определялось неоднородное, умеренно интенсивное накопление контрастного препарата в образовании с последующим быстрым вымыванием, что позволило сделать заключение: МР-признаки – аденома.

При цитогенетическое исследование установлено кариотипирование 47 ХХУ.

Учитывая наличие образования правого надпочечника, было принято решение о хирургическом лечении. Пациенту была проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании удаленного образования диагностирована аденокортикальная аденома. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент успешно выписан из стационара с диагнозом аденокортикальной аденомы правого надпочечника под наблюдение терапевта и эндокринолога по месту жительства. В течение двух месяцев после операции отмечает снижение массы тела на 10 кг, длительное заживление послеоперационного рубца – в течение полутора месяцев.

В приведенном клиническом наблюдении представлено сочетание эндокринных нарушений, взаимоусугубляющих секреторную дисфункцию половых желез, а также развитие метаболических и сердечно-сосудистых симптомов. Значительные изменения гормонального статуса в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде повышенной АКГТ-независимой секреции кортизола по принципу обратной регуляторной связи привели к подавлению АКГТ-продукции гипофизом и рилизинг-гормонов гипоталамусом. Следствием подавления гипоталамо-гипофизарного гормонального контура оказалось угнетение секреторной функции половых желез. В то же время у пациента с синдромом Клайнфельтера, при котором первичные гормональные изменения были связаны с дефицитом секреторной активности яичек, что вызвало первичный дефицит андрогенов, физиологичный регуляторный контур должен был приводить к повышению продукции рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов. Однако у пациента этого не произошло ввиду патологических перекрестов, вызванных избыточной продукцией кортизола опухолью правого надпочечника.

Выводы

В клиническом наблюдении представлены сложные патофизиологические нарушения, приводящие к тяжелым клиническим последствиям, а также показана важность комплексного подхода в обследовании эндокринологических пациентов, позволяющих обнаружить не только функциональные нарушения, но и органические в виде секреторных опухолей.

Библиографический список

1. Беспалюк Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии* 2018; 64 (5): 321–328.
2. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (1): 20–30.
3. Мамедова Е.О., Васильев Е.В., Петров В.М., Измайлова Н.С., Бурякина С.А., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Наследственный синдром Иценко – Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене ARMC5, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России. *Проблемы эндокринологии* 2019; 65 (2): 89–94.
4. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагности-

ка, методы лечения. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (2): 55–77.

REFERENCES

1. Bespalyuk D.A., Chugunov I.S. Syndrome of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Problemy Endokrinologii* 2018; 64 (5): 321–328.
2. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (1): 20–30.
3. Mamedova E.O., Vasil'ev E.V., Petrov V.M., Izmajlova N.S., Buryakina S.A., Rozhinskaya L.YA., Tyul'pakov A.N., Belaya ZH.E. Nasledstvennyj sindrom Icenko – Kushinga kak sledstvie pervichnoj dvustoronnej makronodulyarnoj giperplazii nadpochechnikov, obuslovlennyy mutaciej v gene ARMC5, v sochetanii s pervichnym giperparatireozom: pervoe opisanie v Rossii. *Problemy endokrinologii* 2019; 65 (2): 89–94 (in Russian).
4. Mel'nicenko G.A., Dedov I.I., Belaya ZH.E. et al. Bolezn' Icenko – Kushinga: klinika, diagnostika, differencial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Problemy endokrinologii* 2015; 61 (2): 55–77 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 18.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Яшина, Д.П. Трудный эндокринологический пациент в онкологической практике. собственное клиническое наблюдение / Д.П. Яшина, З.А. Афанасьева, Т.Л. Шарапов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 139–143. DOI: 10.17816/pmj395139-143

Please cite this article in English as: Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Sharapov T.L. A difficult endocrinological patient in oncological practice. Own clinical observation. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 139-143. DOI: 10.17816/pmj395139-143

Научная статья

УДК 616.341-006.-07-089

DOI: 10.17816/pmj395144-149

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.П. Котельникова^{1,2}, Н.А. Шатрова², Е.А. Трухачева²*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Пермская краевая клиническая больница, Россия

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF SMALL INTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS: CLINICAL CASE

L.P.Kotelnikova^{1,2}, N.A. Shatrova², E.A.Trukhacheva²*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Krai Clinical Hospital, Russian Federation

Продемонстрированы трудности диагностики нейроэндокринной опухоли (НЭО) тонкой кишки на примере конкретного клинического случая.

В представленном случае клинические проявления заболевания были неспецифическими, а обследование начато с недостаточно информативного метода – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) без болюсного контрастирования, что привело к задержке постановки правильного диагноза на 7 месяцев. Обнаружение увеличенного лимфатического узла в брыжейке тонкой кишки было неправильно интерпретировано, дополнительно проведено только эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки. При МСКТ-ангиографии удалось диагностировать не только конгломерат лимфатических узлов в брыжейке тонкой кишки, но и обнаружить опухоль размерами 9×15 мм в стенке подвздошной кишки. Проведение лапароскопии с биопсией лимфатического узла после его морфологического исследования позволило верифицировать диагноз до операции.

Для сокращения сроков диагностики НЭО тонкой кишки необходимо больше информировать врачей общей практики об особенностях клинических проявлений заболевания и рациональных методах его диагностики. МСКТ-ангиография показала свою эффективность в обнаружении НЭО тонкой кишки небольших размеров, а проведение лапароскопии с биопсией лимфатического узла брыжейки тонкой кишки – верифицировать диагноз до операции.

Ключевые слова. Нейроэндокринная опухоль тонкой кишки, МСКТ-ангиография, лапароскопия.

© Котельникова Л.П., Шатрова Н.А., Трухачева Е.А., 2022

тел. +7 902 835 69 65

e-mail: splaksin@mail.ru

[Котельникова Л.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Шатрова Н.А. – врач-хирург 1-го хирургического отделения; Трухачева Е.А. – врач-рентгенолог отделения компьютерной диагностики].

© Kotelnikova L.P., Shatrova N.A., Trukhacheva E.A., 2022

tel. +7 902 835 69 65

e-mail: splaksin@mail.ru

[Kotelnikova L.P. (*contact person) – MD PhD, Professor, Head of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Shatrova N.A. – surgeon, 1st Surgical Unit; Trukhacheva E. A. – radiologist, Department of Computer Diagnostics].

The objective of the study was to demonstrate the difficulties of diagnosing the neuroendocrine tumor (NET) of the small intestine at the example of a concrete clinical case. In the case presented, clinical manifestations of the disease were nonspecific and the examination began from a low-informative method – multispiral computed tomography (MSCT) without a bolus contrast study that was the reason of wrong diagnosis for 7 months. The detection of the swollen lymph node in the mesentery was interpreted incorrectly; additionally, only endoscopic investigation of the stomach and large intestine was used. By means of MSCT-angiography we succeeded to diagnose not only the lymph node conglomerate in the mesentery, but to reveal a tumor sized 9×15 cm in the ileac wall. Laparoscopy with lymph node biopsy after its morphological study permitted to verify the diagnosis before the surgery.

To reduce the period of diagnostics of small intestinal NET, general practitioners should be informed on specific features of clinical manifestations of the disease and rational diagnostic methods. MSCT-angiography showed its efficiency in detection of small-sized small intestinal NET, and laparoscopy with biopsy of the mesentery lymph node will permit to verify the diagnosis before surgery.

Keywords. Small intestinal neuroendocrine tumor, MSCT-angiography, laparoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки (НЭО) относятся к злокачественным заболеваниям, но в то же время они характеризуются медленным ростом и малыми размерами первичной опухоли [1]. Широкое применение современных методов обследования (мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии в сочетании со скинтиграфией рецепторов к соматостатину, баллонной и капсульной энтероскопии, однофотонной эмиссионной томографии) привело к увеличению обнаружения заболевания в 3–4 раза [2, 3]. Отсутствие специфических симптомов у большинства пациентов, длительный бессимптомный период, низкая осведомленность врачей общей практики об особенностях НЭО тонкой кишки затрудняет своевременную диагностику [4]. Особенностью этих образований служит интенсивный рост и большие размеры региональных и/или отдаленных метастазов по сравнению с первичной опухолью [5, 6]. Обычно размеры НЭО тонкой кишки не превышают 10–15 мм, а эндоскопическое исследование этого отдела кишечника затруднено. В результате в 10–15 % случаев первичный очаг обнаружить не удастся [2, 3]. Учитывая невысокую чувствительность эндоскопического обследования в диагностике НЭО тон-

кой кишки, особое значение приобретает мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТ-ангиография).

Цель исследования – продемонстрировать трудности диагностики НЭО тонкой кишки на примере конкретного клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка О., 61 год, 15 октября 2021 г., находясь на санаторно-курортном лечении, отметила появления жжения в правом подреберье и дискомфорта по правому боковому фланку живота. Обратилась за медицинской помощью. Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором в 5 см справа от пупка в брюшной полости обнаружено округлое образование с четкими контурами диаметром 20×17 мм. Пациентка направлена на КТ органов брюшной полости. Исследование было проведено без введения контрастного вещества, при котором обнаружен увеличенный до 20×19 мм лимфатический узел брыжейки тонкой кишки. Другой патологии в брюшной полости не найдено. Рутинные анализы крови патологии не выявили. Дополнительно проведена фиброгастроскопия (ФГС) и фиброколоноскопия (ФКС), при которых также органической патоло-

гии желудочно-кишечного тракта не найдено. Пациентке рекомендовано повторить КТ органов брюшной полости через 6 месяцев.

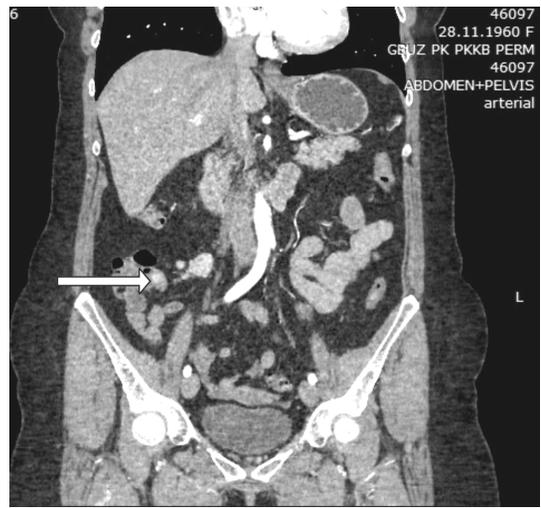
Через полгода на КТ с болюсным усилением от 06.05.2022 в терминальном отделе подвздошной кишки по брыжеечному краю

обнаружено гиперваскулярное образование 9×15 мм, без четких контуров (рис. 1, а).

По брыжейке тонкой кишки в области илеоцекального угла найдена группа увеличенных лимфатических узлов, самый крупных из которых имел размеры 25×18 мм (рис. 1, б).



а

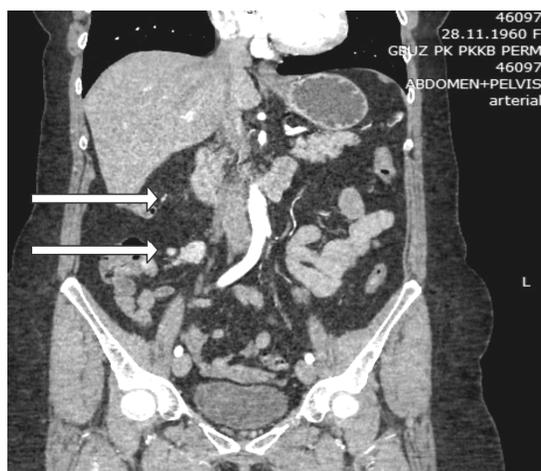


б

Рис. 1. Артериальная фаза. В терминальном отделе подвздошной кишки по брыжеечному краю определяется гиперваскулярное образование 9×15 мм без четких контуров: а – МСКТ-ангиография. Аксиальный срез; б – МСКТ-ангиография. Коронарный срез



а



б

Рис. 2. Артериальная фаза. По брыжейке тонкой кишки в области илеоцекального угла обнаружены два увеличенных лимфатических узлов, самый крупных из которых имел размеры 25×18 мм: а – МСКТ-ангиография. Аксиальный срез; б – МСКТ-ангиография. Коронарный срез

Пациентка была госпитализирована 1-е хирургическое отделение Пермской краевой клинической больницы. Рутинные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) отклонений от нормы не зафиксировали.

При исследовании онкомаркеров уровень РЭА соответствовал 1,37 нг/мл, СА 19-9 – 6,55 МЕ/мл, что также укладывалось в референсное значение.

Учитывая возможность эндоскопического осмотра терминального отдела подвздошной кишки, пациентке проведена ФКС, при которой осмотрено 15 см терминального отдела тонкой кишки и органической патологии не найдено. 08.06.2022 выполнена диагностическая лапароскопия, при которой асцита, канцироматоза брюшины не обнаружено. Осмотрена слепая и подвздошная кишки, признаков опухоли не найдено. В брыжейке подвздошной кишки найден увеличенный плотноэластический консистенции узел диаметром 25 мм, произведена его биопсия. В результате морфологического исследования биоптата диагностирован метастаз нейроэндокринной опухоли G2, принято решение о хирургическом лечении. Перед оперативным вмешательством выполнена КТ органов грудной полости и ФГС, при которых патологических изменений не найдено.

20.06.2022, через 7 месяцев после первичного обращения за медицинской помощью, пациентка была оперирована. На операции опухоль подвздошной кишки за счет ее локализации по брыжеечному краю отчетливо не определяется, пальпируется цепочка плотных лимфоузлов в области илеоцекального перехода и наиболее крупный узел 25 мм в диаметре в брыжейке тонкой кишки. Произведена гемиколэктомия справа и лимфадиссекция.

При осмотре удаленного препарата в терминальном отделе подвздошной кишки в 2–3 см от баугиниевой заслонки обнаружено

мелкоузловое образование диаметром 11 мм, взбухающее над слизистой светло-желтого цвета. На разрезе имелось уплотнение жировой клетчатки в области опухоли размерами 40×40×30 мм с четкими границами. Отмечено уплотнение брыжейки подвздошной кишки за счет отека и кровоизлияния (лапароскопическая биопсия лимфоузла от 08.06.2022). В брыжейке тонкой кишки обнаружены три увеличенных лимфатических узла диаметром 6, 10 и 25 мм. При гистологическом исследовании препарата митотический индекс составил 17, Ki – 67 – 18 %. Микроскопическое заключение – нейроэндокринная опухоль подвздошной кишки G2, pT3 pN1 (3+/0–), pL1, pV1, Pn1, Ro TILs-I; Vd3.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 10-е сутки, направлена в онкологический диспансер для проведения биотерапии.

В представленном случае клинические проявления заболевания были неспецифическими, а обследование начато с недостаточно информативного метода – МСКТ без болюсного контрастирования, что привело к задержке постановки правильного диагноза на 7 месяцев. Обнаружение увеличенного лимфатического узла в брыжейке тонкой кишки было неправильно интерпретировано, дополнительно проведено только эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки. На низкую чувствительность МСКТ без болюсного усиления указывает А.К. Clift et al., поскольку НЭО тонкой кишки обычно имеют маленькие размеры [7]. При МСКТ-ангиографии удалось диагностировать не только конгломерат лимфатических узлов в брыжейке тонкой кишки, но и обнаружить опухоль размерами 9×15 мм в стенке подвздошной кишки. Наибольшую чувствительность МСКТ-ангиографии в выявлении НЭО тонкой кишки отмечают многие авторы с колебаниями от 50 до 85 % [3, 7, 8]. Обнаружение увеличенных лимфатических узлов в брыжейке тон-

кой кишки при этом методе обследования достигает более 94 % [3, 7, 8]. Эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта с использованием баллонной или капсульной энтероскопии в сочетании с МСКТ-ангиографией обладает самой высокой чувствительностью в выявлении НЭО тонкой кишки [7]. Проведение лапароскопии с биопсией лимфатического узла после его морфологического исследования позволило нам верифицировать диагноз до операции.

Выводы

Для сокращения сроков диагностики НЭО тонкой кишки необходимо больше информировать врачей общей практики об особенностях клинических проявлений заболевания и рациональных методах его диагностики.

МСКТ-ангиография показала свою эффективность в обнаружении НЭО тонкой кишки небольших размеров, а проведение лапароскопии с биопсией лимфатического узла брыжейки тонкой кишки позволило верифицировать диагноз до операции.

Библиографический список

1. Дуришлер В.М., Генрих С.Р., Авакмян А.В., Дряева Л.Г., Киракосян Д.С. Опыт диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной опухолью тонкой кишки. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2018; 2: 39–50.

2. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Трудности диагностики и выбора тактики лечения нейроэндокринных опухолей тонкой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2018; 177 (1): 76–80.

3. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки. Тав-

рический медико-биологический вестник 2020; 23 (2): 100–109.

4. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А. Ведение больных с дифференцированными нейроэндокринными опухолями илеоюнальной локализации (по материалам международных клинических рекомендаций). Эндокринная хирургия 2011; 2: 5–17.

5. Watzka F.M., Fotter C., Miederer M., Weber M.M., Schad A., Lang H., Musbolt T.J. Surgical treatment of NEN of small bowel: a retrospective analysis. World J. Surg. 2016; 40 (3): 749–758.

6. Fata C.R., Gonzalez R.S., Liu E., Cates J.M., Shi C. Mesenteric tumor in midgut small intestinal neuroendocrine tumors are a stronger indicator than lymph node metastasis for liver metastasis and poor prognosis. Am. J. Surg. Pathol. 2017; 41 (1): 128–133.

7. Clift A.K., Kidd M., Bodei L., Toumpanakis C., Baum R.P., Oberg K., Modlin I.N., Frilling A. Neuroendocrine neoplasms of the small bowel and pancreas. Neuroendocrinology 2020; 110: 444–476.

8. Sundin A., Arnold R., Baudin E., Cwikla J.B., Eriksson B., Fanti S., Fazio N., Giammarile F., Hicks R.J., Kjaer A., Krenning E., Kwekkeboom D., Lombard-Bobas C., O'Connor J.M., O'Toole D., Rockall A., Wiedenmann B., Valle J.W., Vullierme M. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. Neuroendocrinology 2017; 105 (3): 121–244.

REFERENCES

1. Durlshber V.M., Henrikh S.R., Avakmian A.V., Dryayeva L.H., Kirakosyan D.S. Experience of diagnosis and treatment of patients with intestinal neuroendocrine tumor. *Nauchnyy vestnik zdavoobraneniya Kubani* 2018; 2: 39–50.

2. Lysanyuk M.V., Maistrenko N.A., Roma-shenko P.N. The difficulties of diagnosis and

choice of treatment tactics of neuroendocrine tumors. *Grekov's Bulletin of Surgery* 2018; 177 (1): 76–80.

3. *Lisanyuk M.V., Romashenko P.N., Mais-trenko N.A.* Features of diagnostics and treatment of patients with neuroendocrine tumors of the small intestine. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2020; 23 (2): 100–109.

4. *Beltsevich D.G., Melnichenko G.A.* Management of patients with differentiated neuroendocrine tumors of jejunum and ileum (according to international guidelines). *Endocrine Surgery* 2011; 2: 5–17.

5. *Watzka F.M., Fotter C., Miederer M., Weber M.M., Schad A., Lang H., Musbolt T.J.* Surgical treatment of NEN of small bowel: a retrospective analysis. *World J. Surg.* 2016; 40 (3): 749–758.

6. *Fata C.R., Gonzalez R.S., Liu E., Cates J.M., Shi C.* Mesenteric tumor in Endomidgut small intestinal neuroendocrine tumors are a stronger indicator than lymph node metastasis for liver metastasis and poor prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; 41 (1): 128–133.

7. *Clift A.K., Kidd M., Bodei L., Toumpa-nakis C., Baum R.P., Oberg K., Modlin I.N., Frilling A.* Neuroendocrine neoplasms of the small bowel and pancreas. *Neuroendocrinology* 2020; 110: 444–476.

8. *Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla J.B., Eriksson B., Fanti S., Fazio N., Giammarile F., Hicks R.J., Kjaer A., Krenning E., Kwekkeboom D., Lombard-Bobas C., O'Connor J.M., O'Toole D., Rockall A, Wiedenmann B., Valle J.W., Vullierme M.* ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine&hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017; 105 (3): 121–244.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.07.2022

Одобрена: 28.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Котельникова, Л.П. Трудности диагностики нейроэндокринных опухолей тонкой кишки: клинический случай / Л.П. Котельникова, Н.А. Шатрова, Е.А. Трухачева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 144–149. DOI: 10.17816/pmj395144-149

Please cite this article in English as: Kotelnikova L.P., Shatrova N.A., Trukhacheva E.A. Diagnostic difficulties of small intestinal neuroendocrine tumors: clinical case. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 144-149. DOI: 10.17816/pmj395144-149

Научная статья

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.17816/pmj395150-160

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЖЕНЩИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**М.М. Иркабаева¹, А.С. Журавлева^{1*}, И.А. Курникова¹, Н.Н. Малютина²,
¹С.В. Авдошина¹, Т.С. Поликарпова¹, Н.В. Кобелевская¹, Л.В. Бычкова¹**

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Россия

© Иркабаева М.М., Журавлева А.С., Курникова И.А., Малютина Н.Н., Авдошина С.В., Поликарпова Т.С., Кобелевская Н.В., Бычкова Л.В., 2022

тел. +7 499 936 86 20

e-mail: zhuravlevaas@mail.ru

[Иркабаева М.М. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0346-8920>; Журавлева А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9999>, SCOPUS ID 56071043300; Курникова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9679>, SPIN: 8579-9455; Малютина Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>; Авдошина С.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1393-8503>, SCOPUS ID: 57215279474; Поликарпова Т.С. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, SCOPUS ID: 56564024100; Кобелевская Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики; Бычкова Л.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8841-5515>].

© Irkabaeva M.M., Zhuravleva A.S., Kurnikova I.A., Malyutina N.N., Avdoshina S.V., Polikarpova T.S., Koblevsckaya N.V., Bychkova L.V., 2022

tel. +7 499 936 86 20

e-mail: zhuravlevaas@mail.ru

[Irkabaeva M.M. – postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0346-8920>; Zhuravleva A.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9999>, SCOPUS ID 56071043300; Kurnikova I.A. – MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9679>, SPIN: 8579-9455; Malyutina N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>; Avdoshina S.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1393-8503>, SCOPUS ID: 57215279474; Polikarpova T.S. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, SCOPUS ID: 56564024100; Koblevsckaya N.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics; Bychkova L.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8841-5515>].

STRESS-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG WOMEN: CLINICAL OBSERVATION

M.M. Irkabaeva¹, A.S. Zburavleva^{1}, I.A. Kurnikova¹, N. N. Malyutina², S.V. Avdoshina¹,
T.S. Polikarpova¹, N.V. Kobelevskaya¹, L.V. Bychkova¹*

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлено клиническое наблюдение впервые возникшего инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у молодой женщины в возрасте 43 лет, имеющей три фактора риска: хронический стресс, курение, дислипидемия. Был диагностирован значимый стеноз передней межжелудочковой ветви и проведено хирургическое вмешательство: пластика и стентирование передней межжелудочковой ветви.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, факторы риска, стресс, генетика, полиморфизм генов, женщины молодого возраста.

The article presents a clinical observation of first appeared non-ST elevation myocardial infarction in a 43-year-old young woman with three risk factors: chronic stress, smoking, dyslipidemia. Significant stenosis of the LAD (left anterior descending artery) was diagnosed and surgical intervention was performed: plasty and stenting of the LAD.

Keywords. Ischemic heart disease, myocardial infarction, risk factors, stress, genetics, gene polymorphism, young woman.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют глобальную проблему современного мира, занимая ведущие позиции в общей структуре заболеваемости населения и обуславливая более 50 % всех смертельных исходов [1–3]. По прогнозам, число таких смертей к 2030 г. возрастет до 23,3 млн случаев. Порядка 8,6 млн, включая летальные случаи ишемической болезни сердца (ИБС), сегодня приходится на женщин. Женщины, пережившие сердечный приступ ишемического генеза в возрасте до 50 лет, в два раза чаще умирают по сравнению с мужчинами этого же возраста. У женщин, перенесших сердечный приступ в возрасте старше 65 лет, смертность в течение первого года после выписки значительно выше по сравнению с мужчинами: 42 % против 24 % [4, 5].

Среди всех болезней системы кровообращения лидирующее место отводится ИБС и ее наиболее тяжелому проявлению – инфаркту

миокарда (ИМ) [6]. Ежегодно в мире отмечается более 15 млн новых случаев ИМ [7].

В большинстве стран мира наибольшую актуальность представляет проблема высокой смертности от ИМ у населения трудоспособного возраста [8].

Основным этиологическим моментом развития ИБС является атеросклероз. С ускоренным развитием атеросклероза ассоциировано повышенное содержание триглицеридов в плазме крови [9]. Общеизвестным было мнение, что у женщин ИБС начинается позже, чем у мужчин, когда исчезает фактор «эстрогеновой защиты». Однако последние исследования показали, что «эстрогеновая» защищенность женщин «не препятствует» развитию ИБС, так как у женщин имеются особые, специфические факторы риска: прием пероральных контрацептивов, синдром поликистозных яичников, раннее менархе и раннее наступление менопаузы. Эти нарушения способны приводить к развитию патологической ме-

нопаузы и повлечь за собой раннее развитие ИБС [4, 5, 10, 11].

Большую роль играют изменения образа жизни молодых людей: гиподинамия, нерациональное питание (увеличение потребления легкоусвояемых углеводов, трансгенных жиров), что сопровождается развитием дислипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертонии, абдоминального ожирения и метаболического синдрома. Также следует принимать во внимание низкое потребление овощей и фруктов, злоупотребление алкоголем, энергетическими напитками, употребление наркотических веществ.

У женщин чаще встречается дислипидемия и нарушения углеводного обмена, а повышенный уровень общего холестерина (ОХС) в большей, чем у мужчин, степени увеличивает риск ССЗ. Взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ИБС более выражена у женщин, чем у мужчин [4, 7]. Повышение уровня холестерина ЛПВП на 1 мг/дл сопровождается снижением риска ИБС у мужчин на 2 %, а у женщин – на 3 %. У представительниц слабого пола большее прогностическое значение имеют снижение уровня холестерина ЛПВП и повышение триглицеридов (ТГ) [10, 11].

Курение же выступает как самостоятельный фактор риска развития ИМ у женщин в молодом возрасте. Женщины, выкуривающие более 35 сигарет в день, имеют риск ИБС в 20 раз выше нежели некурящие [12]. Частота развития ИМ у курящих молодых женщин (до 60 лет) составляла 15 лет назад 2–3 %, на сегодняшний день – 7–8 % [5, 12].

В качестве независимого фактора риска ИМ был выделен семейный анамнез, при этом его предикторная роль не зависела от возраста, пола, этнических, географических, социально-экономических и традиционных факторов риска [13].

Исследования последних лет доказывают, что психологические факторы, в том числе психоэмоциональный стресс, оказывают существенное влияние на возникновение, течение и прогноз ССЗ [14]. Однако в последнее время все чаще встречаются нетрадиционные психосоциальные факторы риска: тревога и хронический стресс, депрессия, индивидуально-личностные характеристики, социальная изоляция [14]. Патологические механизмы, лежащие в основе их воздействия, могут быть разделены на прямой (физиологический) и косвенный (поведенческий). Поведенческий механизм включает в себя нездоровый образ жизни, несоблюдение прописанного режима, курение, алкоголизацию. К основным проявлениям патологического механизма относят: повышение уровня кортизола в крови, усиленное функционирование тромбоцитов, нарушения в работе автономной нервной системы, дисфункцию эндотелия, снижение иммунитета [15]. Причины депрессии у больных ССЗ многофакторны и включают в себя генетическую предрасположенность, стрессовое воздействие в прошлом, неблагоприятные биологические и психологические факторы в настоящем [14]. Витальное изнеможение связано с состоянием хронического психологического стресса и потерей чувства контроля над ним. Реакции враждебности и агрессии, требующие больших энергетических затрат, свойственные многим больным ССЗ. Они также причастны и к возникновению витального изнеможения [16].

По данным Фрамингемского исследования, такие факторы, как низкий социальный уровень, психологическая атмосфера в семье, количество часов, проведенных на работе, и уровень ответственности на работе, играют большую роль в развитии, течении и прогнозе ИМ у женщин [17].

При этом личностные изменения отражают, с одной стороны, тревожно-ипохон-

дическую переработку пережитого в прошлом угрожающего жизни состояния, с другой – постоянное стрессорное воздействие ангинозных приступов, постепенно вызывая характерологические изменения депрессивно-ипохондрического типа с нарушением продуктивности психической деятельности.

На основании наблюдений, согласно которым развитию ИМ часто предшествует какое-либо стрессогенное событие, Holmes и Rahe разработали методику «Определение стрессоустойчивости», соотнеся с различными стрессогенными событиями жизни определенные баллы. Наивысшими баллами оцениваются смерть супруга, развод, болезнь, а наименьшими – поездка в отпуск, изменение привычек и т.д. При этом стрессогенные события и баллы суммируются. Важна не только интенсивность событий, но и их количество за определенное время, так как стресс имеет тенденцию накапливаться (накопленный стресс). Исследования показали, что значительному количеству ИМ и/или внезапной коронарной смерти в течение 6 предыдущих месяцев предшествовало повышение баллов по этой шкале [18].

ИМ является тяжелым соматическим заболеванием, вызывающим напряжение нервно-психической сферы, в условиях которого формируется психоэмоциональная дезадаптация [18]. У женщин чаще регистрируется безболевого форма ИМ, а также нетипичный для инфаркта болевой синдром, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью.

Важную роль в патофизиологии ИБС играют процессы воспаления и иммунного ответа. В связи с этим изучению ассоциативных связей между полиморфизмом генов, вовлеченных в каскад реакций воспаления и иммунного ответа, экспрессией этих генов и риском развития сердечно-сосудистой патологии посвящено большое количество исследований.

Генетические факторы также вносят ощутимый вклад в формирование атеросклероза, в том числе и коронарного. Показано, что в значительной степени развитие ИБС обусловлено совокупным эффектом множества различных генов. К настоящему времени установлено порядка 65 полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития ИБС [19]. Одним из таких генов является аполипопротеин E (АРОЕ). Мутации гена АРОЕ приводят к семейной дислипидотеинемии (ДЛП), известной как гиперлипидотеинемия III типа, при которой повышенный уровень свободного холестерина (ХС) и ТГ в плазме является следствием нарушения метаболизма липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и низкой плотности (ЛНП) [19]. Аполипопротеин E (апоЕ) представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот, организованных в домены амфипатических α -спиралей, и функционирует как транспортер ХС и липидов в лимфатическую систему, а затем – в кровь. Наиболее высокий уровень синтеза АРОЕ обнаружен в печени, до 75 % суммарной продукции, а также в селезенке и почках [20], кроме того, нелокальными продуцентами являются моноциты в крови и макрофаги печени (клетки Купфера) [21].

Приводим собственное клиническое наблюдение молодой пациентки с ИМ без предшествующего коронарного анамнеза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 43 года, бухгалтер, поступила 11 ноября 2021 г. в кардиологическое отделение ГКБ им. С.С. Юдина с жалобами на загрудинные боли давящего характера с иррадиацией в верхнюю часть живота, однократный эпизод рвоты, также отмечала головные боли, слабость, утомляемость.

Из анамнеза. Считает себя больной с сентября 2021 г., когда стали беспокоить

кратковременные давящие боли в области сердца, длительностью около 5 мин, по утрам, проходящие в покое. Боли возникали не каждый день. Вызывала скорую медицинскую помощь (СМП), на электрокардиограмме (ЭКГ) – без острой патологии, оставлена дома. Периодически беспокоили эпизоды судорог в нижних конечностях. В октябре на рабочем месте также отметила эпизод болей за грудиной давящего, сжимающего характера на фоне психоэмоционального стресса. За медицинской помощью не обращалась, постоянной терапии не получала.

В ноябре (с повторным приступом) вновь почувствовала дискомфорт за грудиной, изжогу, длительностью до 10 мин, а также беспокоили судороги, что послужило поводом для госпитализации в блок интенсивной терапии. На ЭКГ отмечался отрицательный зубец Т в грудных отведениях, был выставлен предварительный диагноз ИБС: Нестабильная стенокардия? Шейно-грудной остеохондроз.

Анамнез жизни. Пациентка родилась в Республике Кабардино-Балкария, была единственным ребенком в семье, росла и развивалась нормально. После окончания университета переехала в Москву. В настоящее время живет в съемной однокомнатной квартире с матерью 82 лет и ребенком. Разведена, одна воспитывает сына 8 лет. Образование высшее, работает бухгалтером. В работе педантична и внимательна, сильно тревожится за результат. Часто задерживается на работе, многократно перепроверяет сделанную работу. Накануне сдачи отчетов беспокоят головные боли и нарушение сна. Пациентка является единственным работающим членом семьи и часто испытывает стрессы, связанные с переутомлением и страхом потерять работу. Всё свободное время старается посвящать семье, испытывает чувство вины за то, что в связи с большой загруженностью на работе мало времени

уделяет воспитанию сына. Питается нерегулярно, пьет много кофе, может выпивать до 5–6 чашек крепкого кофе в день. Перед важными отчетами на работе употребляет энергетические напитки, чтобы повысить внимание и концентрацию. За месяц до настоящей госпитализации отмечала нарушение сна, снижение аппетита и похудание, к врачам не обращалась, связывала данные симптомы с отчетным периодом на работе.

Курит в течение 20 лет по 20 сигарет в сутки, индекс курильщика: 20 пачка/лет, алкоголь не употребляет.

Наследственность по ССЗ не отягощена, коронарных событий и смертей в молодом возрасте у родственников не было. В течение последних 4 лет (с 2017 г.) беспокоят длительные головные боли, возникающие из-за регулярных стрессов и психоэмоционального перенапряжения на рабочем месте.

Особенности гинекологического анамнеза. Менструации с 12 лет, регулярные, умеренные, с циклом в 28 дней. Не замужем. Две беременности и одни роды. В 2003 г. прооперирована по поводу внематочной беременности (удаление кисты яичника и маточной трубы слева).

Объективно. При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Не разговорлива, не знает, что говорить, как начать, как продолжить разговор, игнорирование не выявлено. Кожные покровы обычной окраски, цианоз отсутствует. Периферические отеки отсутствуют. Индекс массы тела 25,7 кг/м². В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, шум трения плевры отсутствует. При пальпации грудной клетки отмечалась локальная болезненность справа с иррадиацией в спину. ЧДД 16 в мин. Сатурация – 99%. Область сердца без особенностей. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный. ЧСС – 65 уд./мин. Пульс на периферических артериях удовлетвори-

тельного наполнения и напряжения, 68 в мин. АД 120/75 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Неврологический статус: ориентирована в пространстве и времени, собственной личности. Чувствительная сфера не изменена. Менингеальный синдром отсутствует. Острого неврологического дефицита нет.

По данным лабораторных исследований. Группа крови А (IV), резус положительный (Rh+).

В общем анализе крови: гемоглобин – 139 г/л, эритроциты – $4,47 \cdot 10^{12}$ г/л, лейкоциты – $8,7 \cdot 10^9$ г/л, тромбоциты – $263 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без особенностей.

В биохимическом анализе крови: повышение ОХ – 5,97 ммоль/л, снижение ЛПВП – 0,70 ммоль/л, ТГ – 1,44 ммоль/л, ЛПНП – 2,67 ммоль/л, мочевины – 6,3 ммоль/л, креатинин – 73,4 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 107 мл/мин, мочевины – 247,8 мкмоль/л, билирубин общий – 3,0 мкмоль/л, билирубин прямой (конъюгированный) – 1,8 мкмоль/л, СРБ – 2,63 мг/л.

Отмечалось повышение относительной плотности мочи до 1025 г/л. Кровь полуколичественно до 10,0 мкл. Нитриты – не обнаружено. Уробилиноген – до 3,4 мкмоль/л. Кетоновые тела – не обнаружено, глюкоза – не обнаружено, белок – не обнаружено, рН: 6,0 Ед.

Обращала на себя внимание динамика тропонина. На момент госпитализации уровень тропонина Т был в пределах нормы – 11,900 пг/мл, однако через 6 ч после поступления отмечалось увеличение уровня тропонина Т до 58,700 пг/мл. Уровень КФК-МВ с интервалом 0–6 не превышал нормальных значений.

Коагулограмма в пределах нормы.

По данным инструментальных исследований. ЭКГ при поступлении: синусовая брадикардия – ЧСС до 50 уд./мин, интервалы PQ 0,17 мс, QRS 0,08 мс, удлинение интервала QT 0,47 мс, инверсия зубцов Т в I, AVL, V1–V3. Нарушения ритма сердца не выявлены (рис. 1, а).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: усредненная частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 66 уд./мин. Минимальная ЧСС составила 49 уд./мин в 1:42 АМ. Максимальная составила ЧСС 129 уд./мин в 8:16 АМ. Зарегистрировано 3 наджелудочковых

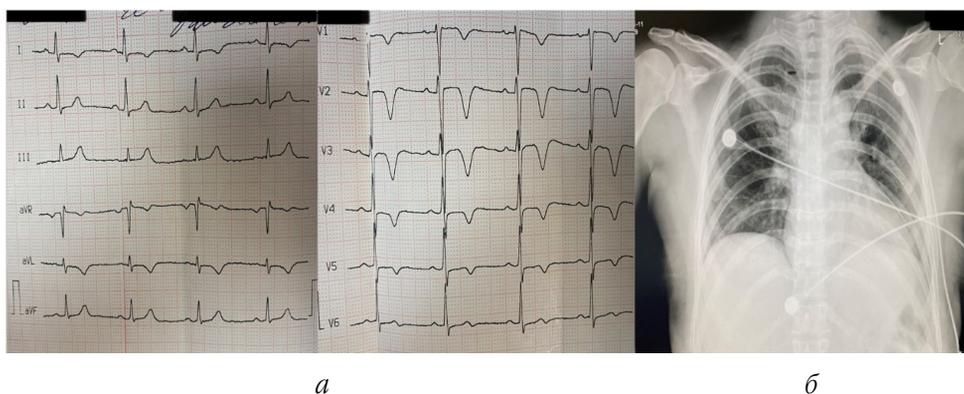


Рис. 1. Электрокардиограмма (а) и рентгенограмма (б) пациентки Д. Синусовый ритм. Отрицательные «коронарные» зубцы Т в I, AVL, V1–V5. Картина нетрансмурального переднего инфаркта миокарда (без зубца Q). На рентгенограмме расширение сердечной тени в поперечнике

экстрасистолы, без нарушения проводимости. Изменения сегмента ST ишемического характера выявлены до 3 эпизодов.

При проведении эхокардиографии: левое предсердие – 3,6 (N 2,00 – 4,1), правое предсердие – 3,6 см (N < 4,4 × 4,8), правый желудочек 2,8 см (N 2,1 × 3,5), межжелудочковая перегородка 1,1 (N 0,6 – 1,0), задняя стенка ЛЖ 1,0 (N 0,6 – 1,0), ЛЖ КДР – 4,7 (N 3,8 – 5,5), КСР 2,8 см. Зон гипокинеза миокарда не выявлено, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 66 %, признаков перегрузки правых отделов нет, жидкости в перикарде нет, плевральные синусы без признаков скопления жидкости. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 21 мм рт. ст.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции – расширение сердечной тени в поперечнике. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны, не расширены. Диафрагма обычно расположена, контуры ровные, четкие. Латеральные синусы свободны. Аорта без особенностей. Очаговых и инфильтративных теней, признаков гидропневмоторакса не выявлено (рис. 1, б).

Учитывая очаговые изменения на ЭКГ и повышение уровня тропонина, пациентка была направлена на коронароангиографию (КАГ).

Заключение КАГ: ствол левой коронарной артерии не изменен, правая межжелудочковая артерия стенозирована в проксимальном сегменте на 85 %, далее неровности контуров, огибающая артерия – неровности контуров на всем протяжении, ветвь тупого края не изменена, задняя межжелудочковая артерия – не изменена, правая коронарная артерия – неровности контуров. Тип кровоснабжения – левый (рис. 2, а).

В связи с выявленным значимым стенозом правой межжелудочковой артерии было принято коллегиальное решение выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) для оценки вероятности развития инфаркта – связанной артерии ПМЖВ.

На вторые сутки в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения пациентке проведена баллонная ангиопластика с последующим стентированием коронарной артерии. Через интродьюсер введено 5000 ЕД гепарина, баллонная ангиопластика выполнена баллонным катетером 2,5×15 мм инфляцией 15 атм. На контрольной ангиографии остаточный стеноз 70 %. В область остаточного стеноза, в проксимальный сегмент правой межжелудочковой ветви позиционирован и имплантирован стент Biomatrix Flex 3,0×18 мм инфляцией 14 атм. Снимок в контроле: стент полностью расправлен, остаточных стенозов, диссекций и окклюзий боковых ветвей нет. Кровоток TIMI 3 (рис. 2, б).

Постоперационный период протекал без осложнений. Проводилось лечение двойной антитромботической терапией (ацетилсалициловая кислота + прасугрел), статинами, ингибиторами АПФ, бета-блокаторами. Самочувствие пациентки значительно улучшилось, ангинозных болей не отмечала, признаки сердечной недостаточности не нарастали. На серии ЭКГ сохранялись отрицательные зубцы Т в I, AVL, V1–V3 отведениях без клинически значимых нарушений ритма. Согласно национальным рекомендациям по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST [59], был выставлен диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда без подъема ST переднеперегородочной области, верхушки левого желудочка. Однососудистое поражение коронарного русла: в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) – стеноз 85 %. Состояние после стентирования Biomatrix Flex. Дислипидемия. Пациентка была выписана из стационара.

С целью определения уровня психоэмоционального стресса пациентке проводился тест по шкале психологического стресса Ридера, по результатам которого был получен средний балл 1,5, что для женщин соответствует высокому уровню стресса (рис. 3).

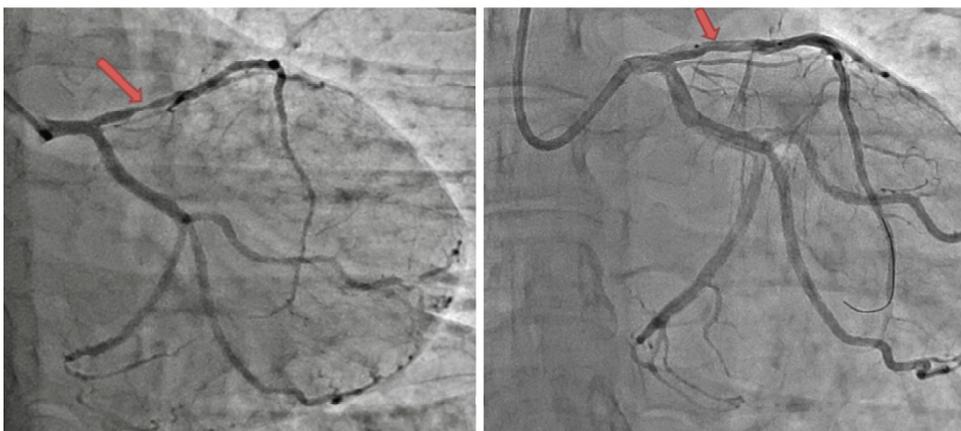


Рис. 2. Коронароангиографическое исследование (а), коронарная ангиопластика (б) пациентки Д. Фрагмент стеноза правой межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте до вмешательства. Стент в расправленном состоянии в коронарной артерии. Результат после стентирования удовлетворительный

Тест Ридера на определение уровня стресса
Оцените насколько Вы согласны с каждым из перечисленных ниже утверждений и отметьте кружком номер соответствующей категории ответа

Утверждение	Согласен	Скорее согласен	Скорее не согласен	Не согласен
1. Пожалуй я человек нервный	1	2	3	4
2. Я очень беспокоюсь о своей работе	1	2	3	4
3. Я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
4. Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение	1	2	3	4
5. Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
6. К концу дня я совершенно истощен физически и психически	1	2	3	4
7. В моей семье часто возникают напряженные отношения	1	2	3	4
Результат	Средний балл		Уровень стресса	

Рис. 3. Шкала психологического стресса Ридера пациентки Д. Испытуемая с высоким уровнем психосоциального стресса, нуждающаяся в получении психологической помощи

Представленный клинический случай интересен тем, что ИМ развился у молодой 43-летней женщины, тогда как ИБС и непосредственно ИМ традиционно рассматриваются как болезнь мужчин среднего и пожилого возраста. Однако по данным литературы, отмечается тенденция к увеличению частоты развития ИМ у молодых женщин и увеличение их смертности.

У данной больной имеются три классических фактора риска ИБС: курение, психоэмоциональный стресс, дислипидемия при отсут-

ствии отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ, ожирения, сахарного диабета.

Курение в течение 20 лет по 20 сигарет в день – индекс пачка/лет 20 – безусловно, является значимым фактором риска ИБС. 1,5 балла по шкале Ридера расценивается как высокий стресс. Следует отметить, что стресс у данной больной хронический.

Дислипидемия, курение, вероятно, привели к раннему атеросклерозу коронарного русла с развитием ИМ.

Жалобы больной, очаговые изменения на ЭКГ, повышение уровня тропонина позволили верифицировать ИМ, провести КАГ, выявить значимый стеноз ПМЖВ, выполнить ЧКВ в объеме пластики со стентированием ПМЖВ. Поражение однососудистое, реваскуляризация миокарда полная, течение неосложненное.

Выявление вышеописанных психологических факторов у больных ССЗ позволили бы использовать их с прогностической целью, своевременно оказывать таким больным дополнительную психологическую и медикаментозную помощь, выбирать оптимальную стратегию их лечения. Психологические трудности больных ИМ эффективно поддаются устранению при наличии психологической реабилитации на общем фоне медикаментозного лечения.

С целью профилактики повторного ИМ данной пациентке настоятельно рекомендован отказ от курения, коррекция дислипидемии, коррекция психоэмоционального состояния. Возможно, потребуется обратиться к психологу или психотерапевту.

Выводы

1. Современный ритм жизни привел к трансформации классических факторов риска ишемической болезни сердца. Так, можно обсуждать исключение мужского пола и пожилого возраста из указанного перечня в связи с утратой данными факторами риска актуальности.

2. Немаловажное значение для здоровья человека имеет уровень психоэмоционального состояния. Режим «на износ» не способствует сохранению адаптационного равновесия и провоцирует серьезные патологии, в том числе быстрый дебют и прогрессирование ишемической болезни сердца, в частности развитие инфаркта миокарда.

Библиографический список

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; (6): 7–122.
2. Глуценко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения 2019; 4 (1): 56–63.
3. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал 2012; 97–5: 6–11.
4. Sharma K, Gulati M. Coronary Artery Disease in Women: A 2013 Update. Global Heart 2013; 8 (2): 105–112.
5. Каражанова Л.К., Абельмажинова Г.Д., Мадиева М.И., Гарнер Л.В. Клинический случай инфаркта миокарда у молодой женщины. Наука и здравоохранение 2013; 6.
6. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Кузелева Е.А., Паршин Е.А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. Клиническая медицина 2016; 94 (6): 463–467.
7. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорини Н.А. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012; 4 (10): 10–24.
8. Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Характеристика пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, включенных в регистр «Профиль-ИМ». Кардиосоматика 2017; 1: 5–88.

9. *ShimoNakanishi Y., Urabe T., Hattori N.* Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese. *Stroke* 2001; 32: 1481–1486.

10. *Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. и др.* Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин. *Кардиология* 2005; 1: 98–104.

11. *Лякушев А.А.* Особенности ишемической болезни сердца у женщин. Медицинская энциклопедия. Медицинские статьи. *Кардиология* 2007; 320.

12. *Jaimison M.* ST Elevation Myocardial Infarction is Underdiagnosed and Undertreated in Women. ACLS certification Institute 2013.

13. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 11–17; 364 (9438): 937–52.

14. *Vingerhoets G.* Perioperative anxiety and depression in open heart surgery. *Psychosomatics* 1998; 39 (1): 30–7.

15. *Киселева М.Г.* Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний. Национальный психологический журнал 2012; 1 (7): 124–130.

16. *Parati G., Molinary E.* Clinical psychology and heart disease. Milan: Springer 2010.

17. *Chandrasekhar J., Gill A., Mebran R.* Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Women Health* 2018; 7 (10): 267–284.

18. *Рачинский А.И., Колосова Л.И.* Психологические проблемы кардиологических больных, перенесших инфаркт миокарда. Психологический вестник Уральского государственного университета 2002; 3: 246–256.

19. *Webb T.R., Erdmann J., Stirrups K.E.* Wellcome Trust Case Control Consortium; MORGAM Investigators; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic Evaluation of Pleiotropy

Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *JACC* 2017; 69: 823–36.

20. *Mabley R.W., Rall S.C.* Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000; 1: 507–37.

21. *Orekhov A., Novikov N., Oishi Y.* Transcriptome analysis revealed inflammatory genes responsible for foam cell formation. *Atherosclerosis.* 2018; 275.

REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russian journal of cardiology* 2018; (6): 7–122. (in Russian).

2. *Glushchenko V.A., Irklienko E.K.* Cardiovascular disease is one of the most important public health problems. *Medicine and healthcare organization* 2019; 4 (1): 56–63 (in Russian).

3. *Sbalnova S.A., Conradi A.O., Karpov Yu. A.* Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia." *Russian journal of cardiology* 2012; 97–95: 6–11 (in Russian).

4. *Sbarma K., Gulati M.* Coronary Artery Disease in Women: A 2013 Update. *Global Heart* 2013; 8 (2): 105–112.

5. *Karazhanova L.K., Abelmazbinova G.D., Madieva M.I., Garner L.V.* Clinical case of myocardial infarction in a young woman. *Science and health care* 2013; 6 (in Russian).

6. *Gargameeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Kuzheleva E.A., Parshin E.A.* Myocardial infarction at the turn of the century: demographic and social trends. *Clinical medicine* 2016; 94 (6): 463–467. (in Russian).

7. *Andreeva N.S., Rebrova O. Yu., Zorini N.A. et al.* Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the persuasiveness of recommendations: comparative characteristics and uni-

fication prospects. *Medical Technology Evaluation And Selection* 2012; 4 (10): 10–24 (in Russian).

8. *Sichinava D.P., Kalaijyan E.P., Martsevich S.Yu., Kutisbenko N.P.* Characteristics of patients with acute myocardial infarction included in the "Profile-MI" register. *Cardiosomatics* 2017; 1: 5–88 (in Russian).

9. *ShimoNakanishi Y., Takao Urabe, Nobutaka Hattori et al.* Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese. *Stroke* 2001; 32: 1481–1486.

10. *Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Kositsyna I.V. etc.* Osobennosti serdechno-sosudistyyh zabolovanij i ih lechenie u zhenshchin. *Cardiology* 2005; 1: 98–104 (in Russian).

11. *Lyakishev A.A.* Features of ischemic heart disease in women. Medical encyclopedia. Medical articles. *Cardiology* 2007; 320 (in Russian).

12. *Jaimison M.* ST Elevation Myocardial Infarction is Underdiagnosed and Undertreated in Women. *ACLS certification Institute* 2013.

13. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 11–17; 364 (9438): 937–952.

14. *Vingerboets G.* Perioperative anxiety and depression in open heart surgery. *Psychosomatics* 1998; 39 (1): 30–37.

15. *Kiseleva M.G.* Psychological factors and the course of cardiovascular diseases. *National Psychological Journal* 2012; 1 (7): 124–130 (in Russian).

16. *Parati G., Molinary E.* Clinical psychology and heart disease. Milan: Springer 2010.

17. *Chandrasekhar J., Gill A., Mebran R.* Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Women Health* 2018; 7 (10): 267–284.

18. *Rachinskij A.I., Kolosova L.I.* Psihologicheskie problemy kardiologicheskikh bol'nyh, perenesshih infarkt miokarda. *Psihologicheskij vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta* 2002; 3: 246–256 (in Russian).

19. *Webb T.R., Erdmann J., Stirrups K.E.* Wellcome Trust Case Control Consortium; MORGAM Investigators; Myocardial Infarction Genetics and CARDIOGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *JACC* 2017; 69: 823–836.

20. *Mabley R.W., Rall S.C.* Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000; 1: 507–537.

21. *Orekhov A., Novikov N., Oishi Y.* Transcriptome analysis revealed inflammatory genes responsible for foam cell formation. *Atherosclerosis* 2018; 275: e116.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.09.2022

Одобрена: 18.09.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Стресс-индуцированный инфаркт миокарда у женщины молодого возраста: клиническое наблюдение / М.М. Иркабаева, А.С. Журавлева, И.А. Курникова, Н.Н. Малютина, С.В. Авдошина, Т.С. Поликарпова, Н.В. Кобелевская, Л.В. Бычкова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 150–160. DOI: 10.17816/pmj395150-160

Please cite this article in English as: Irkabaeva M.M., Zhuravleva A.S., Kurnikova I.A., Malyutina N.N., Avdoshina S.V., Polikarpova T.S., Koblevskaia N.V., Bychkova L.V. Stress-induced myocardial infarction in young women: clinical observation. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 150-160. DOI: 10.17816/pmj395150-160

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022. Т. XXXIX. № 5

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 26.10.2022. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 17,0. Тираж 499 экз. Заказ № 177/2022.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.