

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

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 25	№ 3	Volume 25
--------	-----	-----------

2022

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
tmbv_ma@mail.ru

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

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

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученых степеней доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26 – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки).

В соответствии с вышеуказанным Приказом действие прежней Номенклатуры научных специальностей пролонгировано на период действия диссертационных советов для завершения защит подготовленных диссертационных исследований до 16 октября 2022 г.

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.)

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

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» (протокол № 4 от 28 апреля 2022 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», 2022

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ АДЕНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Александров Ю. К., Беляков И. Е., Оралов Д. В.

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

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

For correspondence: Yuriy K. Aleksandrov, M.D., head of the Department of Surgical diseases, Yaroslavl State Medical University, E-mail: yka2000@mail.ru

Information about authors:

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

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

Oralov D. V., <http://orcid.org/0000-0002-8076-3061>

РЕЗЮМЕ

Изучена пролиферативная активность паратиреоцитов в аденомах околощитовидных желез. Определены морфологические критерии оценки гормональной активности аденом околощитовидных желез. Изучен клеточный состав и ядерно-цитоплазматическое отношение в паратиреоцитах. Проведена оценка специфических для нейроэндокринных опухолей маркеров пролиферации: хромогранина А и нейроспецифической энлазы. Проведена оценка их корреляция с уровнем паратгормона.

Установлено, что секреторная активность аденом околощитовидной железы зависит как от прогрессивного увеличения клеточного пула, так и от перестройки внутриклеточных структур, что проявляется изменениями ядерно-цитоплазматического соотношения. Иммуногистохимическое исследование показало неравномерность («мозаичность») пролиферативной активности паратиреоцитов в аденомах околощитовидных желез, что говорит о гетерогенности опухолей и сложности прогнозирования выраженности их секреторной активности.

Ключевые слова: околощитовидная железа, гиперпаратиреоз, аденома, иммуноферментный анализ.

IMPORTANCE OF PARATHYROID ADENOMAS PROLIFERATING ACTIVITY FOR SURGICAL PRACTICE

Aleksandrov Yu. K., Belyakov I. E., Oralov D. V.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

The proliferative activity of parathyroid cells in parathyroid adenomas was studied. Morphological criteria for assessing hormonal activity of parathyroid adenomas have been determined. The cellular composition and nuclear-cytoplasmic ratio in parathyroid cells were studied. The evaluation of proliferation markers specific to neuroendocrine tumors: chromogranin A and neurospecific enolase. Their correlation with the level of parathyroid hormone was evaluated.

It has been established that the secretory activity of parathyroid adenomas depends both on the progressive increase in the cell pool and on the restructuring of intracellular structures, which is manifested by changes in the nuclear-cytoplasmic ratio. The immunohistochemical study showed the uneven («mosaic») proliferative activity of parathyroid cells in the adenomas of the parathyroid glands, which indicates the heterogeneity of tumors and the difficulty of predicting the severity of their secretory activity.

Keywords: parathyroid gland, hyperparathyroidism, adenoma, enzyme immunoassay.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является серьезной медицинской проблемой современности, учитывая тенденции его развития [1]. Гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными околощитовидными железами (ОЩЖ) манифестируется разнообразными клиническими проявлениями, характерными для разнообразных заболеваний и синдромов, связанных с гиперкальциемией [2]. Основной причиной первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) чаще всего являются аденомы ОЩЖ (АОЩЖ) [3]. По мнению ведущих

специалистов [4], уровень гиперпродукции ПТГ, в первую очередь, зависит от массы измененных ОЩЖ. Обоснованием является то, что при значительном разнообразии клинических проявлений и широком диапазоне лабораторных показателей при ПГПТ для АОЩЖ характерны монотипные морфологические изменения в ОЩЖ, а именно наращивание пула секреторно активных клеток [5]. Вместе с тем, отмечено, что при гиперлазии, АОЩЖ и раке ОЩЖ уровни содержания ПТГ в крови имеют существенные отличия [6], то есть

степень дифференцировки паратиреоцитов может влиять на секрецию ПТГ. Сегодня отсутствуют конкретные данные о маркерах «агрессивности» клеток ОЩЖ, говорящих о потенциальной секреторной активности измененных ОЩЖ. Появились публикации, посвященные оценкам изменений паратиреоцитов с использованием различных иммуногистохимических (ИГХ) маркеров (bcl-1, Ki-67, p27 [7], хромогранин А (CgA), GATA3, PAX8, TTF1 [8], парафибромин и галектин-3 [9], кальцитонин, пептид, родственный гену кальцитонина [10]). Несмотря на большое число публикаций, специалисты к единому мнению не пришли, данные о связи морфофункциональных перестроек в клетках АОЩЖ с уровнями ПТГ и кальция в сыворотке крови противоречивы, что является основанием для проведения дальнейших исследований.

Цель исследования - изучить взаимосвязь секреторной активности АОЩЖ с пролиферативной активностью их клеток методом иммуногистохимического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены данные патоморфологического исследования 12 АОЩЖ, удаленных в ходе операций в 2021 году. Критериями включения пациентов в исследование были установленные клинические и лабораторные признаки ПГПТ, инструментально установленная с помощью УЗИ увеличенная ОЩЖ с УЗ признаками, характерными для АОЩЖ. При морфологическом исследовании операционных препаратов у всех пациенток были верифицированы АОЩЖ (10 – из темных клеток, 2 – из светлых). Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г., пересмотр 2000 г.), и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ, каждая пациентка на этапе подготовки к операции дала информированное согласие.

Операции при АОЩЖ проводились по общепринятой методике (селективная паратиреоидэктомия) [11]. В ходе операции проводилось удаление измененных ОЩЖ без повреждения капсулы органа. Гистологические препараты изготавливали через 48 часов после забора материала. Из каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. Морфологическое изучение препаратов (стекол) проводилось с помощью светового микроскопа МББ 1А с увеличением $\times 100$ и $\times 400$. Проводилась оценка клеточного пула с определением преобладающего типа клеток и особенностей структуры.

Дополнительно проводилось ИГХ распределения NSE (нейро-специфическая енолаза) и CgA в клетках АОЩЖ. Для этого применяли двух-

этапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод, использовали стандартные наборы моноклональных антител (ДАКО, США). Проявление реакции оценивали по окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой доли окрашенных клеток и интенсивности окраски в различные оттенки коричневого цвета. Экспрессию оценивали по трехбалльной шкале (слабая, средняя и выраженная). Результаты оценки препаратов сравнивали с лабораторными показателями (уровень ПТГ, ионизированный кальций), а также данными УЗИ (размеры и объем ОЩЖ). Для определения взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ Пирсона.

Данные оценки препаратов вносили в таблицу (программа Microsoft Excel 2010) Математическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики. Рассчитывали среднее значение и доверительные границы. Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Вычисления проводили с помощью программы STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании критерия включения в исследование были включены 12 пациенток с диагнозом ПГПТ, средний возраст которых составил $53,1 \pm 6,3$ лет ($41 \div 63$). Средний уровень ПТГ в сыворотке крови до операции был $278,5 \pm 97,5$ пг/мл ($121 \div 563$), средний уровень ионизированного кальция в сыворотке крови до операции $1,53 \pm 0,25$ ммоль/л ($1,29 \div 2,13$), после операции $1,14 \pm 0,17$ (у 3 пациенток развился транзиторный гипопаратиреоз, разрешившийся через 1 месяц после операции). Средние размеры, удаленных АОЩЖ были: длина – $2,7 \pm 0,7$ см (от 1,9 до 3,7), толщина – $1,2 \pm 0,5$ см (от 0,9 до 1,6), ширина – $1,5 \pm 0,4$ см (от 0,9 до 1,6), объем – составил $2,44 \pm 0,34$ см³ ($0,8 \div 4,17$ см³).

При анализе гистологических препаратов было установлено, что наряду с увеличением числа клеток в АОЩЖ меняется состав клеточного пула. Среднее число паратиреоцитов в 1 поле зрения составило $175,3 \pm 49,7$ ($88,7 \div 211,3$). Преобладали главные клетки, плотно прилегающие друг к другу, формируя тяжи, розетки и столбики (струны). Главные клетки составляли до 74% объема ткани опухолей: их суммарное число в препаратах составило 10124 ± 677 ($9053 \div 11611$), оксифильных клеток было $87,5 \pm 49,7$ ($32 \div 214$). Размеры клеток отличались разнообразием, чередовались поля зрения с большим количеством ядер с зонами значительно меньшей плотностью ядер в поле зрения. Сосуды и стромальные элементы составили 12,3% и 16,4% соответствен-

но. Жировые клетки в расчетах не учитывали. Относительная плотность паренхимы (ядер и цитоплазмы паратиреоцитов, суммарно) составила - 75,5%. Ядерно-плазменное соотношение составило $1,42 \pm 0,7$ ($0,9 \div 2,5$), что свидетельствовало о крупном размере ядер. Данный факт мог свидетельствовать о том, что функциональная активность АОЩЖ может определяться активацией ядерного компонента. Таким образом, увеличение количества паратиреоцитов при АОЩЖ сопровождается удельной массы ядерного компонента.

ИГХ выявило, что распределение маркеров в полях зрения было неравномерным и различной интенсивности, что свидетельствовало о различной пролиферативной активности паратиреоцитов. Наиболее выраженной была экспрессия СgА (рис. 1). При оценке общей картины в большинстве препаратов обращала на себя внимание мозаичность экспрессии СgА на отдельных участках опухоли. Причем экспрессия СgА в большей степени происходила в цитоплазме, что подтверждает мнение о том, что гормональная активность клеток АОЩЖ зависит от «цитоплазматического» компонента (числа митохондрий, выраженности эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи). Ядра клеток АОЩЖ незначительно накапливали СgА. Однако картина подобного распределения СgА была не во всех 59 препаратах (в 40 - выраженная реакция, в 12 - средняя, в 7 - слабая), что говорило о различной пролиферативной активности клеток.

При изучении пролиферативной активности паратиреоцитов с помощью нейро-специфической энолазы, являющейся специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей, было отмечено, что накопление маркера в большинстве полей зрения также выраженное (рис. 2). Экспрессия NSE была более равномерной не только в общей картине (в 48 - выраженная реакция, в 9 - средняя, в 2 - слабая), распределение маркера в периферических и центральных отделах паратиреоцитов было сопоставимым.

При анализе, направленном на установление взаимосвязи уровня ПТГ с объемом АОЩЖ, ядерно-цитоплазматическим соотношением и ИГХ картиной было установлено следующее: существуют однонаправленные тренды этих параметров с различной степенью корреляции.

Была установлена прямая зависимость между уровнем продукции ПТГ и объемом АОЩЖ (коэффициент Пирсона 0,87; $p=0,012$). В то же время достоверная корреляция между уровнем ПТГ и числом клеток в поле зрения не установлена (коэффициент Пирсона 0,31; $p=0,126$). Сравнение показателей «ядерно-плазменное соотношение» и «уровень ПТГ» указало на их достоверную взаимосвязь (коэффициент Пирсона 0,56; $p=0,023$).

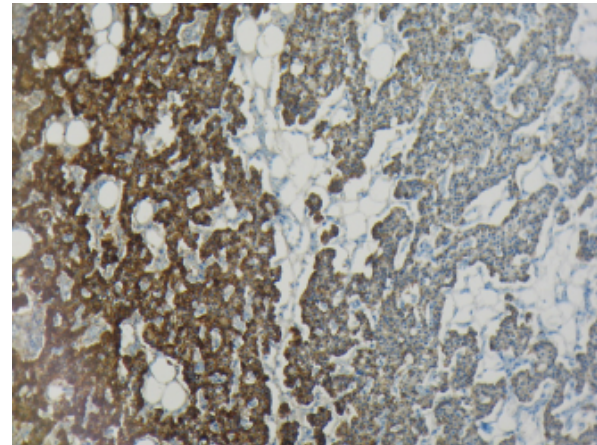


Рис. 1. АОЩЖ, иммуногистохимическое исследование, экспрессия СgА. Ув. 100.

При сравнительном изучении данных исследования уровня ПТГ и показателей экспрессии хромогранина А и NSE были получены хотя и положительные, но статистически незначимые результаты (рис.3). Вместе с тем, четко выявлена связь пролиферативной активности клеточного пула и уровнем ПТГ ($p<0,01$).

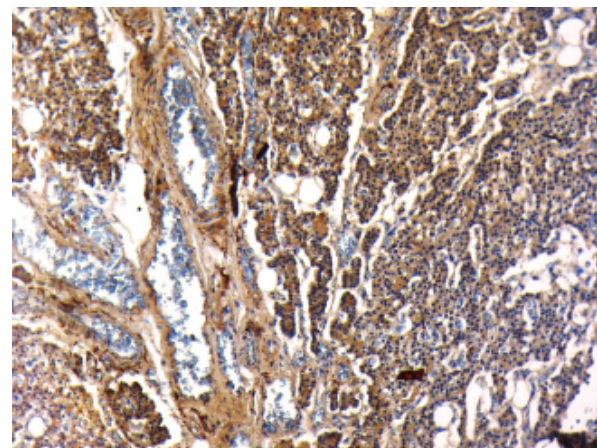


Рис. 2. АОЩЖ, иммуногистохимическое исследование, экспрессия NSE. Ув. 100.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной развития ПГПТ являются мутации в паратиреоцитах, приводящие к радикальным изменениям структуры клеточного пула ОЩЖ и появлению АОЩЖ. При этом запускается механизм значимых изменений не только со стороны изменений внутри клеток (увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения в паратиреоцитах. Происходит прогрессирующее увеличение числа и объема железистых секреторирующих клеток. Именно увеличение массы активно функционирующих клеток в АОЩЖ является причиной увеличения секреции ПТГ. Ранее проведенные исследования показали корреляцию уровня ПТГ с изменением состава клеточного пула АОЩЖ

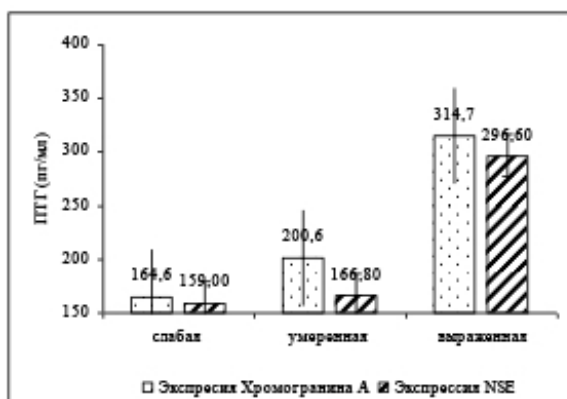


Рис. 3. Изменение уровня паратгормона (пмоль/мл) в зависимости от экспрессии маркеров пролиферации.

[5]. В ходе данного исследования подтверждена положительная корреляция уровня ПТГ с относительной плотностью ядер клеток ОЩЖ и с уровнем ядерно-цитоплазматического соотношения. В тоже время, при ИГХ получены неоднозначные результаты.

При выборе антигенов для исследования учитывались данные о том, что ИГХ является чувствительным методом оценки нейроэндокринных опухолей. В частности, NSE, являясь специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей клеток системы APUD, используется при мониторинге нейроэндокринных заболеваний в прогностических целях. Ранее уже были опубликованы работы, посвященные распределению NSE в АОЩЖ [12]. Также есть публикации об изучении CgA при патологии ОЩЖ, он считается одним из самых надежных плазматических маркеров для диагностики и последующего наблюдения нейроэндокринных опухолей. Вместе с тем, Árvai K. с соавторами [13] считают, что CgA имеет слабую диагностическую значимость при раке ОЩЖ, хотя авторы и не исследовали секреторную активность. Проведенное исследование подтвердило мнение о высокой эффективности ИГХ при оценке секреторной активности АОЩЖ [14]. Причем оба маркера (CgA и NSE) являются достоверными маркерами секреторной активности АОЩЖ с незначительными недостоверными отличиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование позволяет говорить о том, что применение ИГХ при АОЩЖ позволяет утверждать, что опухоли гетерогенны, имеются зоны с различной выраженностью гормональной активности. Секреция ПТГ в АОЩЖ зависит от структурных клеточных изменений

(сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения), а также от увеличения количества активных пролиферирующих клеток. Уровень ПТГ при АОЩЖ лабилен и имеет широкую вариацию. ИГХ подтверждает эффект «мозаичности» структурных изменений в АОЩЖ, говорящие о различной функциональной активности отдельных участков АОЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Borumandi F, Daultrey H, Laji K, Bosman D, Ashford N, Alam P. Detectability and surgical outcomes in parathyroid surgery - a single-centre experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019;57(4):330-335. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.03.007.
2. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66. doi: 10.5152/UCD.2015.3032.
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
4. Wong G, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid adenoma and challenges with preoperative differentiation from malignancy. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e241554. doi: 10.1136/bcr-2021-241554.
5. Александров Ю. К., Колобанов А. А., Оралов Д. В. Оценка факторов, влияющих на функциональную активность аденом околощитовидных желез. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):12-17.
6. Чернышев В. А., Хамидуллин Р. Г., Рудык А. Н., Бусыгин М. А., Косова А. Л., Усманова Г. А. Опухоли околощитовидных желез в онкологической клинике. *Поволжский онкологический вестник.* 2017;4(31):67-77.
7. Vargas M P, Vargas H I, Kleiner D E, Merino M J. The role of prognostic markers (MiB-1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol.* 1997;10(1):12-17.
8. Erickson L A, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29:113-129. doi: 10.1007/s12022-018-9527-6.
9. Wong H K G, Shipman K, Allan K, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid tumours in primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(2):501-516. doi: 10.1007/s00423-021-02406-3.

10. Hodgson A, Pakbaz S, Tayyari F, Young J E M, Mete O. Diagnostic Pitfall: parathyroid Carcinoma Expands the Spectrum of Calcitonin and Calcitonin Gene-Related Peptide Expressing Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2019;30:168–172. doi: 10.1007/s12022-019-9572-9.
11. Noureldine S. I., Gooi Z., Tufano R. P. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland surgery.* 2015; 4(5):410–419. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07
12. Zabel M., Dietel M. S-100 protein and neuron-specific enolase in parathyroid glands and C-cells of the thyroid. *Histochemistry.* 1987;86(4):389-392.
13. Árvai K, Nagy K, Barti-Juhász H, Peták I, Krenács T, Micsik T, Végső G, Perner F, Szende B. Molecular profiling of parathyroid hyperplasia, adenoma and carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2012;18(3):607-614. doi: 10.1007/s12253-011-9483-7.
14. Guilmette J, Sadow P M. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007-1019. doi: 10.1016/j.path.2019.08.006.
5. Alexandrov Yu. K., Kolobanov A. A., Orlov D. V. Assessment of factors affecting the functional activity of parathyroid adenomas. *Tavrisheskiy Medic-biologicheskiiy vestnik.* 2017;20(3):12-17. (In Russ.)
6. Chernyshev V. A., Khamidullin R. G., Rudyk A. N., Busygin M. A., Kosova A. L., Usmanova G. A. Parathyroid tumors in an oncological clinic. *Volga Oncological Bulletin.* 2017;4(31):67-77. (In Russ.)
7. Vargas M P, Vargas H I, Kleiner D E, Merino M J. The role of prognostic markers (MiB-1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol.* 1997;10(1):12-7.
8. Erickson L A, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29:113–129. doi: 10.1007/s12022-018-9527-6.
9. Wong H K G, Shipman K, Allan K, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid tumours in primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(2):501-516. doi: 10.1007/s00423-021-02406-3.
10. Hodgson A, Pakbaz S, Tayyari F, Young J E M, Mete O. Diagnostic Pitfall: parathyroid Carcinoma Expands the Spectrum of Calcitonin and Calcitonin Gene-Related Peptide Expressing Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2019;30:168–172. doi: 10.1007/s12022-019-9572-9.
11. Noureldine S. I., Gooi Z., Tufano R. P. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland surgery.* 2015;4(5):410–419. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07
12. Zabel M., Dietel M. S-100 protein and neuron-specific enolase in parathyroid glands and C-cells of the thyroid. *Histochemistry.* 1987;86(4):389-392.
13. Árvai K, Nagy K, Barti-Juhász H, Peták I, Krenács T, Micsik T, Végső G, Perner F, Szende B. Molecular profiling of parathyroid hyperplasia, adenoma and carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2012;18(3):607-14. doi: 10.1007/s12253-011-9483-7.
14. Guilmette J, Sadow P M. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007-1019. doi: 10.1016/j.path.2019.08.006.

REFERENCES

1. Borumandi F, Daultrey H, Laji K, Bosman D, Ashford N, Alam P. Detectability and surgical outcomes in parathyroid surgery - a single-centre experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019;57(4):330-335. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.03.007.
2. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66. doi: 10.5152/UCD.2015.3032.
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):3561-3566. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
4. Wong G, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid adenoma and challenges with preoperative differentiation from malignancy. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e241554. doi: 10.1136/bcr-2021-241554.

УДК: 616.441-006.5-089:616 -71/-78

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОКОАГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО УЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЗОБА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Александров Ю. К.¹, Семиков В. И.², Беляков И. Е.¹, Дякив А. Д.¹

¹ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, ул. Революционная, д.5, Ярославль, Россия.

²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, Москва, Россия.

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

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

Information about authors:

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

Semikov V. I., <http://orcid.org/0000-0002-3844-1632>

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с узловым пролиферирующим коллоидным зобом методом интерстициальной лазерной фотокоагуляции в отдаленные сроки. Материалы и методы: изучены отдаленные результаты (10-15 лет) лечения 92 пациентов с узловым пролиферирующим коллоидным зобом с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции. Лечение проводилось по стандартной методике. Контроль выполнялся с использованием УЗИ (В-режим, доплеровское картирование) и соноэластографии. Результаты и их обсуждение. Уменьшение размеров узлов щитовидной железы более, чем на 50%, достигнуто у 76,1% пациентов. Стойкий положительный эффект отмечен при полном разрушении узлов. В больших узлах могут сохраняться участки жизнеспособной ткани, способной к дальнейшему росту. Для их выявления необходимо использовать УЗИ (В-режим, доплеровское картирование) и соноэластографию. Выводы. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция – эффективный малоинвазивный метод лечения пролиферирующего коллоидного зоба с прогнозируемым стойким положительным результатом при строгом соблюдении методики и контроле. При тенденции к росту узлов возможно повторное использование метода на участках, с учетом показателей УЗИ и соноэластографии.

Ключевые слова: узловый зоб, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, ультразвуковое исследование, соноэластография.

INTERSTITIAL LASER PHOTOCOAGULATION OF PROLIFERATING NODULAR COLLOID GOITER: REMOTE RESULTS

Aleksandrov Yu. K.¹, Semikov V. I.², Belyakov I. E.¹, Dyakiv A. D.¹

¹Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, Russian Federation.

²Sechenov I. M. First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

SUMMARY

Objective: to evaluate the results of treatment of patients with nodular proliferating colloidal goiter by interstitial laser photocoagulation in the long term. Material and methods: long-term results (10-15 years) of treatment of 92 patients with nodular proliferating colloidal goiter using interstitial laser photocoagulation were studied. The treatment was carried out according to the standard procedure. The control was performed using ultrasound (B-mode, Doppler mapping) and sonoelastography. Results. A reduction in the size of thyroid nodes by more than 50% was achieved in 76.1% of patients. A persistent positive effect was noted with the complete destruction of the nodes. Large nodes may retain areas of viable tissue capable of further growth. To identify them, it is necessary to use ultrasound (B-mode, Doppler mapping) and sonoelastography. Conclusions. Interstitial laser photocoagulation is an effective minimally invasive method of treatment of proliferating colloid goiter with a predictable stable positive result with strict following the methodology and control. In node growth, it is possible to reuse the method in areas, taking into account ultrasound and sonoelastography indicators.

Key words: nodular goiter, interstitial laser photocoagulation, ultrasound examination, sonoelastography.

Введение

На протяжении 40 лет в мире ведется активная разработка малоинвазивных способов хирургического лечения узлового зоба [1; 2]. Эта

тенденция связана с тем, что, несмотря на ограничение показаний к хирургическому лечению, количество операций при доброкачественных образованиях щитовидной железы (ЩЖ) в мире

растет [3]. Поэтому активная разработка новых высокотехнологичных инновационных оперативных методов лечения заболеваний ЩЖ, направленных на минимизацию повреждения тканей и снижение числа осложнений [4] узлового зоба является актуальной. Одновременно ведется разработка малоинвазивных неоперативных методов (МНОМ) лечения, целью которых является локальное воздействие на патологический очаг ЩЖ. Арсенал МНОМ узлового зоба сегодня достаточно широк: склеротерапия с использованием различных препаратов [5], радиочастотная абляция [6], высокочастотный фокусированный ультразвук [7], интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ) [8]. Все методы выполняются под ультразвуковой навигацией, гарантирующей прицельное воздействие повреждающего фактора на ткань узла ЩЖ [9]. Данные об эффективности методик неоднозначны и основываются на различных критериях. Наиболее показательным критерием является уменьшение размеров узлов ЩЖ и происходящие в них структурные изменения. В отношении ближайших результатов (1-2 года) упомянутых методик имеется значительное количество публикаций, указывающих на положительный эффект [10]. Но не меньший интерес представляет оценка отдаленных результатов (5-10 лет) применения малоинвазивных методик [11]. Одной из наиболее перспективных МНОМ является ИЛФ, предложенная к использованию клиническими рекомендациями ряда стран мира [12]. Оценка отдаленных результатов использования ИЛФ с позиции изменений в ЩЖ важна, поскольку позволяет прогнозировать исходы и выстраивать долгосрочную лечебную тактику.

Цель настоящего исследования – оценка отдаленных результатов лечения пациентов с узловым пролиферирующим коллоидным зобом методом ИЛФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2005-2010 году методом ИЛФ были пролечены 1102 пациента в возрасте от 17 до 75 лет с диагнозом пролиферирующий узловой коллоидный и паренхиматозный эутиреоидный зоб (подтвержденном ТАПБ с цитологическим исследованием). При сомнительных результатах и заключениях об опухолевом процессе (аденома или рак) ИЛФ не выполнялась. Отбор пациентов для лечения методом ИЛФ проводили на основании данных УЗИ ЩЖ, цитологического исследования узлов ЩЖ и психосоматического состояния пациентов. Критериями включения по данным УЗИ были узлы ЩЖ размерами от 7 до 45 мм по максимальному диаметру. При узлах меньше 7 мм имелись технические сложности в достоверной оценке воздействия лазера на ткань

узла ЩЖ. При узлах более 45 мм в диаметре время воздействия и общая энергия увеличиваются до показателей, при которых возможны побочные эффекты и осложнения [1]. Кроме того, ИЛФ не выполнялась при локализации узлов ЩЖ рядом с жизненно важными структурами (сонная артерия, пищевод). При оценке психосоматического статуса оценивали эмоциональный статус пациентов, наличие неврологической симптоматики, наличие психоневрологической патологии (эпилепсия, инсульт, психические заболевания, канцерофобия).

ИЛФ выполняли под УЗ-навигацией диодным лазером «Ламеда» (GaAlAs) световодами диаметром 0,4 мм, с плоским торцом. В качестве проводника использовали иглы 19G и 18G. Режимы ИЛФ: мощность 3,5-4,0 Вт, длина импульса 200 мсек, длина волны 970-1064 нм. Длительность вмешательства составляла 6-18 минут и зависела от размеров узла ЩЖ, возможности УЗИ-контроля и переносимости процедуры пациентом. Общая энергия была от 750 до 2900 Дж. Количество сеансов ИЛФ у одного больного варьировало от 1 до 6 (в среднем 2 на один узел). Данные пациентов и параметры ИЛФ вносились в базу данных. Все пациенты системно обследовались в течение первого года после ИЛФ, а затем наблюдались эндокринологами по месту жительства.

В 2020-2021 годах было решено изучить отдаленные результаты лечения узлов ЩЖ с помощью ИЛФ. Было получено положительное решение этического комитета на проведение исследования. Критерием исключения послужил возраст пациентов старше 50 лет при проведении ИЛФ. Таким образом, из исследования были исключены 376 пациентов. На основании критерия исключения отдаленные результаты (10-15 лет) планировалось оценить у пациентов, которым на момент лечения методом ИЛФ было менее 50 лет (726 человек). Пациенты были разосланы оповещения и приглашения для обследования (УЗИ). Отдаленные результаты (10-15 лет) оценили у 92 пациентов (8,35% от общего числа пролеченных).

Пациентам выполнялось УЗИ ЩЖ (сканеры Mindray DC-8 (Mindray, Китай) и GE Logiq P9 (General Electric, США) с линейными датчиками 7,5-12 МГц). Оценивали расположение и размеры самой ЩЖ и узлов ЩЖ, в лечении которых использовали ИЛФ. Использовали контактный метод сканирования в продольном и поперечном положении датчика по отношению к трахее. Измеряли три размера узлов: высоту (D1), ширину (D2) и глубину (D3). На основании измерений рассчитывали объем узлов как произведение трех полученных параметров, умноженное на 0,479. Также оценивали экзогенность, экоструктуру, границы узлов, наличие включений, васкуляризацию. При соноэластографии определяли жесткость отдель-

ных участков узлов ЩЖ, которую определяли визуально по шкале эластичности T. Rago [13] и по модулю Юнга (в кПа).

По мнению большинства авторов [14], эффективность ИЛФ должна оцениваться по динамике количественных параметров узлов ЩЖ на основании УЗ-мониторинга. В работе за основу были взяты разработанные экспертами ВОЗ для лучевых методов диагностики Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение [15]. Модифицировав критерии, нами были установлены следующие варианты оценки: полный регресс - исчезновение узлового образования или его полное замещение фиброзом; частичный регресс - уменьшение объема узлового образования более чем на 50% от исходного. Полный и частичный регресс считается положительным лечебным эффектом лечения. Отсутствие динамики (стабилизация процесса) или уменьшение узлового образования менее, чем на 50% от первоначального объема трактуется, как отсутствие эффекта (ничтожный или незначимый результат).

Полученные данные вносили в базу данных в виде таблицы MS Excel. Результаты исследования обрабатывали в программе Statistica 10.0. Количественные параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения, были отображены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Достоверность различий определяли по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни (U). Статистически значимыми прини-

мались различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании 92 пациентов установлено, что суммарный регресс узлов ЩЖ в отдаленные сроки был достоверным по сравнению с исходными данными. У 70 пациентов (76,1%) зафиксирован положительный результат ИЛФ (уменьшение объема узла ЩЖ более, чем на 50% от исходного). У 22 пациентов (23,9%) эффект лечения был незначимым. Причем показатели УЗИ (размеры и объем) через 10-15 лет оказались хуже, чем в ранние сроки (3-5 лет): 83,7% и 16,3% соответственно. Анализ протоколов УЗИ установил, что в ранние сроки (1 год) отмечалось достоверное снижение размеров и объема узлов ЩЖ с сохранением «эффекта регресса» в последующие 3-5 лет. Затем наступал период «плато» без существенной динамики, изменения размеров узлов ЩЖ были недостоверными. У части больных – 17 пациентов (18,4%) – позднее была отмечен рост узлов ЩЖ, что свидетельствовало о сохранении в узлах ЩЖ жизнеспособной железистой ткани, обладающей хорошей регенерацией. У части пациентов встал вопрос о повторном проведении ИЛФ. Необходимо отметить, что показатели размеров узлов ЩЖ после ИЛФ во все периоды наблюдения были меньше исходных показателей с различной степенью статистической достоверности (таблица 1).

Таблица 1

Динамика размеров узлов ЩЖ в отдаленные сроки после ИЛФ (n = 92)

Размеры и объем узла ЩЖ	Исходные данные (I)	Периоды наблюдения		
		1 год (II)	3-5 лет (III)	10-15 лет (IV)
Толщина, мм	17,5±4,3	11,9±3,1	9,2±2,3	10,8±3,1
Ширина, мм	15,2±3,5	11,1±2,3	8,4±2,5	9,9±2,4
Длина, мм	24,6±5,6	16,3±3,6	13,1±2,3	14,2±2,7
Объем, см ³	3,4±1,1	1,0±0,5	0,5±0,3	0,8±0,2

Примечание: pI-II < 0,001, pI-III < 0,001, pI-IV < 0,001, pII-III = 0,171, pII-IV = 0,417, pIII-IV = 0,687.

При анализе данных соноэластографии было установлено, что имеются достоверные отличия между параметрами зоны фиброза и периферии узлов (табл.2). Причем вероятность продолженного роста узлов зависит от разницы показателей. В узлах ЩЖ с незначительной разницей параметров эластичности на различных участках темпы роста узлов были минимальными. При значительных отличиях показателей эластичности между зонами узлов прогностически вероятность роста была более значимой.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИЛФ, проводимая под УЗ контролем, не позволяет достоверно оценить полноту разрушения ткани узла ЩЖ. Оценка проводится, исходя из сонографической картины, а также по показателю общей поглощенной тканью узла энергии. Длительное воздействие лазера (более 20 минут) и использование высоких показателей энергии (более 3000 Дж) приводило к обширным разрушениям ткани и выраженным побочным эффектам (левой синдром, гипертермия, подъема АД). По-

Таблица 2

Показатели УЗ эластометрии в узлах ЩЖ в зависимости от эффективности ИЛФ

Группы пациен- тов	Индекс Юнга в различных участках узлов (кПа)			
	Окружающая ткань	Периферия зоны воздействия	Центр зоны воз- действия	Повторный рост узла
Узлы ЩЖ с положительным эффектом (n=70)	15,3 ± 4,1	48,4 ± 7,8	58,5 ± 8,8	2 (2,9%)
Узлы ЩЖ со слабым эффектом (n=22)	13,2 ± 4,3	24,3 ± 4,8	66,7 ± 9,7	15 (68,2%)
P	0,127	0,0005	0,075	

этому параметры одного сеанса ограничивались 2300 Дж. С соблюдением указанных параметров ИЛФ самочувствие и качество жизни пациентов не ухудшались. При узлах ЩЖ небольшого размера (до 15 мм) общей поглощенной энергии было достаточно для разрушения практически всего узла. Однако, при указанных режимах имелась вероятность сохранения участков жизнеспособной ткани в больших узлах ЩЖ, которые впоследствии могли привести к росту узла ЩЖ в целом. Решением данной ситуации было проведение повторных сеансов ИЛФ. Необходимо отметить, что пациенты после ИЛФ не получали гормональную терапию (у всех был эутиреоз) и йодсодержащие препараты, то есть сохранялись микроэлементный и гормональный статус, при котором возникли и выросли узлы ЩЖ.

С точки зрения выполнения повторных сеансов ИЛФ важное значение имело выявление зон жизнеспособной ткани, которые могли бы стать объектом для дальнейшего лечения. При оценке изображений было установлено, что разрушение ткани узла ЩЖ и формирование в последующем в месте воздействия фиброза, реализуется через изменение эхогенности, структуры и васкуляризации узла. В частности, для фиброзных и рубцовых изменений характерна пониженная эхогенность и неоднородность структуры, особенно это наглядно было при небольших узлах до 15 мм (рис.1). При соноэластографии в этих участках регистрируются более высокие показатели жесткости. Как правило, эти участки имеют неправильную форму, неровные границы.

В участках узлов ЩЖ, которые были разрушены ИЛФ, как правило, кровоток был ослаблен, также менялся сосудистый рисунок в сторону обеднения. В ранние сроки участки деструкции были достаточно обширны, в последующем отмечалось уменьшение их размеров при сохранении указанных признаков. Это проявлялось уменьшением размеров узлов ЩЖ. По мере контракции (уменьшения размеров и объемов узлов) отмеча-

лось увеличение жесткости, которая превышает параметры жизнеспособной ткани в 2-3 раза. В больших узлах ЩЖ (более 30 мм) подобные изменения носили локальный характер. В узлах ЩЖ определялись участки, отличающиеся от остальной паренхимы по эхогенности и структуре, ход сосудов приобретал ориентацию «центр – периферия», на различных участках узла коэффициент эластичности был разным (в зоне фиброза более высоким) (рис.2).

Е. Раріні с соавторами [16] также считают, что основными прогностическими факторами рецидива, по-видимому, являются большой исходный размер, функциональная автономия, низкая приложенная энергия и неполная абляция краевых областей узлов. Таким образом, в отдаленные сроки после ИЛФ имеется возможность с помощью УЗИ и соноэластографии выявлять участки жизнеспособной ткани, на которые в случае рецидива можно повторно воздействовать ИЛФ. Также установлено, что при достаточной полноте воздействия ИЛФ (при разрушении большей части ткани узла) имеется стойкий регресс размеров и объема узлов ЩЖ, как минимум, на протяжении 3,5-5 лет.

ВЫВОДЫ

1. ИЛФ является эффективным малоинвазивным методом лечения пролиферирующего коллоидного зоба, позволяющим добиться регресса узлов в 76,1%.
2. Максимальный стойкий эффект ИЛФ в отдаленные сроки отмечен при полном разрушении железистого эпителия, что регистрируется на основании УЗ-контроля.
3. При больших исходных размерах, недостаточной общей энергии воздействия и неполной абляции ткани узлов отмечается прогнозируемый положительный, но не стойкий эффект в отдаленные сроки, что является основанием для повторных ИЛФ.

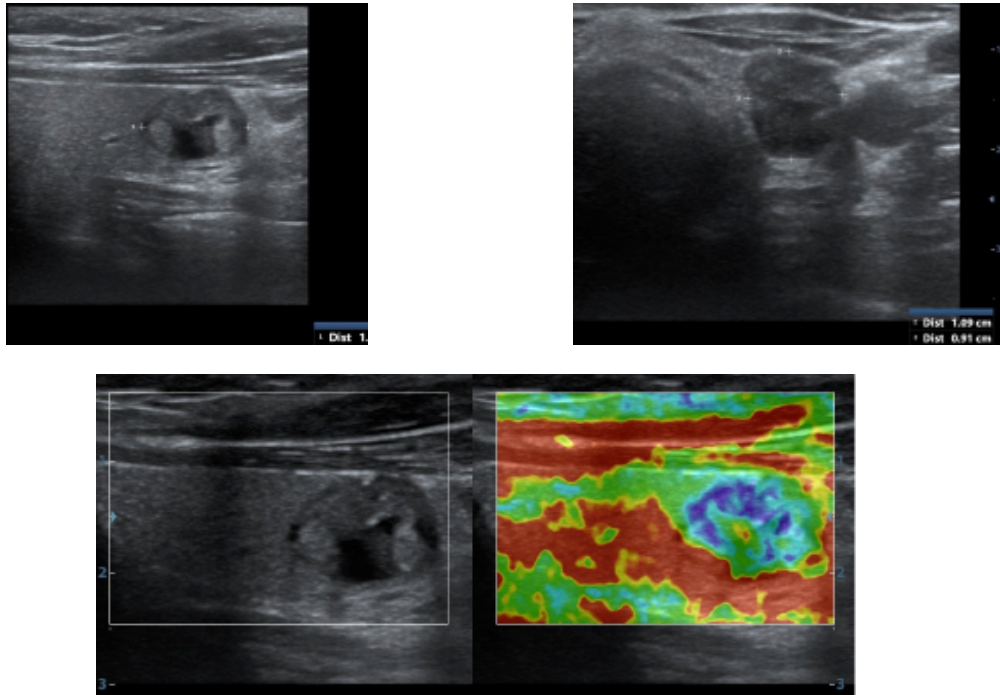


Рис. 1. УЗИ ЩЖ (В-режим и соноэластография): узел левой доли через 12 лет после ИЛФ (исходный размер 25x20x20 мм). Неоднородность структуры узла. При соноэластографии показатели эластичности узла соответствуют более жесткой структуре узла, чем остальной ткани ЩЖ.

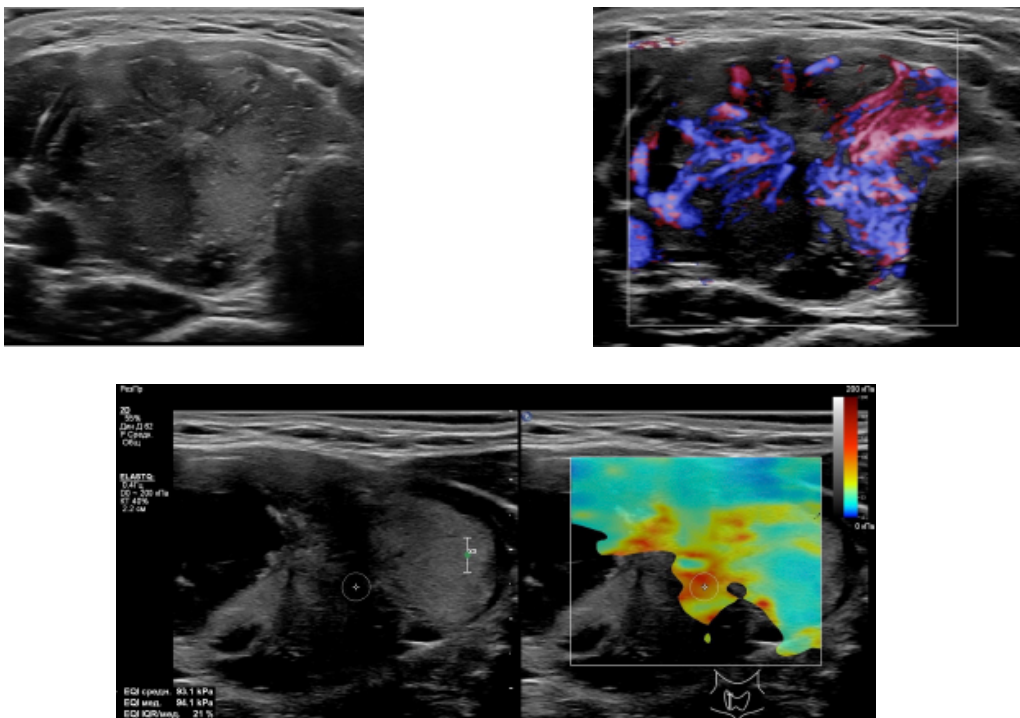


Рис. 2. УЗИ ЩЖ (В-режим, ЭД и соноэластография): узел правой доли через 10 лет после ИЛФ (исходный размер 42x29x27 мм). Неоднородность структуры узла, центральная зона неоднородна, имеет структуру, отличную от остальной ткани узла. При ЭД – центральная аваскулярная зона и направленный ход сосудов от центра к периферии. При соноэластографии показатель эластичности 94,1 кПа, что соответствует очень высокой жесткости. Рост узла ЩЖ произошел за счет жидкостного компонента и жизнеспособной ткани в нижнем полюсе узла.

4. При планировании повторных ИЛФ узлов ЩЖ необходимо ориентироваться на данные эластографии и доплеровского исследования, указывающие на наиболее жизнеспособные зоны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю. К., Могутов М. С., Патрунов Ю. Н., Сенча А. Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. М.: Медицина, 2005.
2. Успенская А. А., Черников Р. А., Воробьев С. Л., Слепцов И. В., Семенов А. А., Чинчук И. К., Макарьин В. А., Куляш А. Г., Тимофеева Н. И., Новокшонов К. Ю., Карелина Ю. В., Федоров Е. А., Федотов Ю. Н., Бубнов А. Н. Хирургическое лечение автономно функционирующих узлов щитовидной железы. Вестник Санкт-Петербургского университета (Медицина). 2014;4:97-106.
3. Toumi A, Di Gennaro C, Vahdat V, Jalali M S, Gazelle G S, Chhatwal J, Kelz R R, Lubitz C C. Trends in Thyroid Surgery and Guideline-Concordant Care in the United States, 2007-2018. *Thyroid*. 2021;31(6):941-949. doi: 10.1089/thy.2020.0643.
4. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. Военно-медицинский журнал. 2018;339(1):37-46.
5. Родоман Г. В., Сумеди И. Р., Свириденко Н. В., Шалаева Т. И., Мелоян М. М. Склеротерапия как альтернатива операции при лечении больных с рецидивным узловым зобом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;(5):87-92. doi:10.17116/hirurgia202005187
6. Huber T C, Park A W. Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(3):377-381. doi: 10.1055/s-0041-1731377.
7. Palyga I, Palyga R, Mlynarczyk J, Kopczyński J, Gozdz S, Kowalska A. The current state and future perspectives of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules. *Gland Surg* 2020;9(Suppl 2):S95-S104. doi:10.21037/gs.2019.10.16.
8. Gambelunghe G, Stefanetti E, Avenia N, De Feo P. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: Results of 10-Year Follow-Up in 171 Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(7):bvab081. doi: 10.1210/jendso/bvab081.
9. Салтыкова В. Г., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н. Отбор пациентов для малоинвазивных вмешательств на узлах щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник.

2020;23(2):187-194. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-2-187-194.

10. Cesareo R, Pacella CM, Pasqualini V, Campagna G, Iozzino M, Gallo A, Lauria Pantano A, Cianni R, Pedone C, Pozzilli P, Taffon C, Crescenzi A, Manfrini S, Palermo A. Laser Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Benign Non-Functioning Thyroid Nodules: Six-Month Results of a Randomized, Parallel, Open-Label, Trial (LARA Trial). *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):847-856. doi: 10.1089/thy.2019.0660.

11. Xia B, Yu B, Wang X, Ma Y, Liu F, Gong Y, Zou X, Lei J, Su A, Wei T, Zhu J, Lu Q, Li Z. Conspicuousness and recurrence related factors of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules. *BMC Surg*. 2021 Aug 3;21(1):317. doi: 10.1186/s12893-021-01312-1.

12. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and managements of thyroid modules - 2016 update. Appendix. *Endocrin Pract*. 2016;22(Suppl 1):1-60. doi: 10.4158/EP161208.GL.

13. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2917-22. doi: 10.1210/jc.2007-0641.

14. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Long-term outcome following laser therapy of benign cystic-solid thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019;8(7):846-852. doi: 10.1530/EC-19-0236.

15. Eisenhauer E. A., Therasse P, Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuckh S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Doddg L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009;45:228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

16. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J*. 2020;9(4):172-185. doi: 10.1159/000508484.

REFERENCES

1. Aleksandrov Yu. K., Mogutov M. S., Patrunov Yu. N., Sencha A. N. Minimally invasive surgery of thyroid gland. M.: Medicine, 2005. (In Russ.)
2. Uspenskaya A. A., Chernikov R. A., Vorobyev S. L., Sleptsov I. V., Semenov A. A.,

- Chinchuk I. K., Makarin V. A., Kulyash A. G., Timofeeva N. I., Novokshonov K. Yu., Karelina Yu. V., Fedorov E. A., Fedotov Yu. N., Bubnov A. N. Surgical treatment of autonomously functioning thyroid nodes. *Bulletin of St. Petersburg University (Medicine)*. 2014;4:97-106. (In Russ.)
3. Toumi A, Di Gennaro C, Vahdat V, Jalali M S, Gazelle G S, Chhatwal J, Kelz R R, Lubitz C C. Trends in Thyroid Surgery and Guideline-Concordant Care in the United States, 2007-2018. *Thyroid*. 2021;31(6):941-949. doi: 10.1089/thy.2020.0643.
 4. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. *Military Medical Journal*. 2018;339(1):37-46. (In Russ.)
 5. Rodoman G V, Sumedi I R, Sviridenko N V, Shalaeva T I, Meloyan M M. Sclerotherapy as an alternative to surgery for recurrent nodular goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya*. 2020;(5):87-92. (In Russ.) doi:10.17116/hirurgia202005187
 6. Huber T C, Park A W. Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(3):377-381. doi: 10.1055/s-0041-1731377.
 7. Palyga I, Palyga R, Mlynarczyk J, Kopczynski J, Gozdz S, Kowalska A. The current state and future perspectives of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules. *Gland Surg*. 2020;9(Suppl 2):S95-S104. doi:10.21037/gs.2019.10.16.
 8. Gambelunghie G, Stefanetti E, Avenia N, De Feo P. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: Results of 10-Year Follow-Up in 171 Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(7):bvab081. doi: 10.1210/jendso/bvab081.
 9. Saltykova V., Aleksandrov Yu, Patrunov Yu. The selection of patients for minimally invasive procedures on the thyroid nodules. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2020;23:187-194. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-187-194. (In Russ.)
 10. Cesareo R, Pacella CM, Pasqualini V, Campagna G, Iozzino M, Gallo A, Lauria Pantano A, Cianni R, Pedone C, Pozzilli P, Taffon C, Crescenzi A, Manfrini S, Palermo A. Laser Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Benign Non-Functioning Thyroid Nodules: Six-Month Results of a Randomized, Parallel, Open-Label, Trial (LARA Trial). *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):847-856. doi: 10.1089/thy.2019.0660.
 11. Xia B, Yu B, Wang X, Ma Y, Liu F, Gong Y, Zou X, Lei J, Su A, Wei T, Zhu J, Lu Q, Li Z. Conspicuousness and recurrence related factors of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules. *BMC Surg*. 2021;21(1):317. doi: 10.1186/s12893-021-01312-1.
 12. Gharib H, Papini E, Garber J R, Duick D S, Harrell R M, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and managements of thyroid modules - 2016 update. Appendix. *Endocrin Pract*. 2016;22(Suppl 1):1-60. doi: 10.4158/EP161208.GL.
 13. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):2917-22. doi: 10.1210/jc.2007-0641.
 14. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Long-term outcome following laser therapy of benign cystic-solid thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019;8(7):846-852. doi: 10.1530/EC-19-0236.
 15. Eisenhauer E. A., Therasse P, Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuckh S., Gwytheri S., Mooney M., Rubinstein L., Shankarg L., Doddg L., Kaplan R., Lacombe D., Verweijk J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009;45:228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
 16. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J*. 2020;9(4):172-185. doi: 10.1159/000508484.

ГЕНДЕРНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

Балакчина А. И.¹, Каладзе Н. Н.²

¹Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, ²кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Балакчина Анна Игоревна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anna.balakchina@mail.ru

For correspondence: Balakchina Anna Igorevna, Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: anna.balakchina@mail.ru

Information about authors:

Balakchina A. I., <http://orcid.org/0000-0001-6239-885X>

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования основных антропометрических показателей физического развития, таких как масса и длина тела доношенных новорожденных детей Республики Крым (далее РК). Установлены средние, минимальные и максимальные значения массы и длины тела новорожденных детей РК. Антропометрические характеристики мальчиков достоверно больше ($p < 0,001$) антропометрических характеристик девочек. При сравнительном анализе антропометрических данных доношенных новорожденных РК с другими регионами РФ (Архангельской, Нижегородской и Белгородской областями) выявлены отличия. Масса тела новорожденных мальчиков РК достоверно больше, чем масса тела новорожденных мальчиков Нижегородской ($p < 0,01$) и Белгородской ($p < 0,01$) областей и достоверно меньше массы тела новорожденных мальчиков Архангельской области ($p < 0,05$). Масса тела девочек РК не имеет достоверных отличий от массы тела новорожденных девочек Архангельской области, однако достоверно меньше массы тела новорожденных девочек Нижегородской области ($p < 0,05$) и достоверно больше массы тела новорожденных девочек Белгородская область ($p < 0,01$). Длина тела новорожденных мальчиков РК достоверно меньше длины тела новорожденных мальчиков Белгородской и Архангельской области ($p < 0,001$), однако не имеет достоверных отличий с длиной тела новорожденных мальчиков Нижегородской области. Длина тела новорожденных девочек РК достоверно меньше длины тела новорожденных девочек Архангельской ($p < 0,001$), Нижегородской ($p < 0,001$) и Белгородской ($p < 0,001$) областей. Полученные результаты позволили выявить региональные особенности основных антропометрических показателей физического развития (масса тела, длина тела) доношенных новорожденных детей РК и подтвердить необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной и региональной принадлежности.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, физическое развитие, антропометрические характеристики, масса тела, длина тела

GENDER AND REGIONAL CHARACTERISTICS PHYSICAL DEVELOPMENT OF TERM NEWBORN IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Balakchina A. I., Kaladze N. N.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article presents the results of a study of the main anthropometric indicators of physical development, such as weight and body length of full-term newborn children of the Republic of Crimea. The average, minimum and maximum values of weight and body length of newborn children of the Republic of Crimea have been established. The anthropometric characteristics of boys are significantly higher ($p < 0.001$) than the anthropometric characteristics of girls. Comparative analysis of anthropometric data of full-term newborns of the Republic of Crimea with other regions of the Russian Federation (Arkhangelsk, Nizhny Novgorod and Belgorod regions) revealed differences. The body weight of newborn boys in the Republic of Crimea is significantly higher than the body weight of newborn boys in the Nizhny Novgorod ($p < 0.01$) and Belgorod ($p < 0.01$) regions and significantly less than the body weight of newborn boys in the Arkhangelsk region ($p < 0.05$). The body weight of girls in the Republic of Crimea does not have significant differences from the body weight of newborn girls in the Arkhangelsk region, however, it is significantly less than the body weight of newborn girls in the Nizhny Novgorod region ($p < 0.05$) and significantly more than the body weight of newborn girls in the Belgorod region ($p < 0.01$). The body length of newborn boys in the Republic of Crimea is significantly less than the body length of newborn boys in the Belgorod and Arkhangelsk regions ($p < 0.001$), however, it does not have significant differences with the body length of newborn boys in the Nizhny Novgorod region. The body length of newborn girls in the Republic of Crimea is significantly less than the body length of newborn girls in the Arkhangelsk ($p < 0.001$),

Nizhny Novgorod ($p < 0.001$) and Belgorod ($p < 0.001$) regions. The results obtained made it possible to identify regional features of the main anthropometric indicators of physical development (body weight, body length) of full-term newborn children of the Republic of Crimea and confirm the need to assess the physical development of newborns depending on gender and regional affiliation.

Key words: full-term newborns, physical development, anthropometric characteristics, body weight, body length

Физическое развитие детей — один из главных критериев состояния здоровья детской популяции, отражающий влияние эндо- и экзогенных факторов [1]. Оценка физического развития новорожденных является основным этапом в анализе состояния их здоровья [1; 2; 3]. Организм ребенка, особенно на ранних стадиях формирования, отличается необычайной динамичностью показателей физического развития. Снижение скорости роста, изменение соотношения массы и длины тела ребенка, остановка роста могут быть основными или даже единственными проявлениями болезни [4]. В то же время физическое развитие может служить основой прогнозирования, а также распознавания различной патологии и должно быть составной частью любой программы исследования здоровья детей [4]. Учитывая территорию Российской Федерации, которая занимает около 1/3 части Евразии и 1/8 всей земной суши, разнообразие природно-климатических условий, разнообразный национальный и этнический состав населения, необходимо изучение физического развития детей в разных регионах России [5; 6; 7; 8; 9]. Применение одинаковых стандартов для всех детей, независимо от территории их рождения и проживания может ошибочно определять их развитие как аномальное [10; 11]. В Республике Крым стандарты физического развития детей Крыма были составлены в конце 1950 годов И.С. Севериновым [12]. Позже изучением физическим развитием детей Крыма занималась Г.И. Неуймина [13; 14; 15]. Однако эти исследования касались детей более старшего возраста, физическое развитие новорожденных детей авторами не рассматривалось или носило фрагментарный характер, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель работы: определение региональных и гендерных особенностей физического развития доношенных новорожденных Республики Крым.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1». Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: 1300 Истории родов (форма № 096/у) доношенных новорожденных, матери которых постоянно проживают на территории Республики Крым. Были проанализи-

рованы масса и длина тела 1300 доношенных новорожденных детей: мальчиков – 640 (49,23%), девочек – 660 (50,77%).

Критерии включения: здоровые доношенные новорожденные, матери которых являются коренными жительницами Республики Крым.

Критерии исключения: срок гестации новорожденных менее 37 и более 42 недель, оценка по шкале Апгар менее 8/8 баллов, врожденные пороки развития, постоянное проживание матерей новорожденных за пределами Республики Крым.

Был проведен анализ массы тела доношенных новорожденных Республики Крым в группах мальчиков и девочек по диапазонам в 500 г. В связи с чем, новорожденные были разделены на 6 групп в зависимости от массы тела: менее 2500г, 2501-3000г, 3001-3500г, 3501-4000г, 4001-4500г, более 4500г. Анализ длины тела доношенных новорожденных Республики Крым в группах мальчиков и девочек проводился по интервалам в 1 см. В связи с чем, новорожденные были разделены на 14 групп в зависимости от длины тела: 44 см, 45 см, 46 см, 47 см, 48 см, 49 см, 50 см, 51 см, 52 см, 53 см, 54 см, 55 см, 56 см, 57 см.

Сравнительную характеристику антропометрических показателей доношенных новорожденных Республики Крым проводили с антропометрическими показателями доношенных новорожденных Архангельской, Белгородской и Нижегородской областей, приведенными в литературных источниках [1; 16; 17].

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10. Анализ антропометрических данных проведен методом вариационной статистики. Определены средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ), минимальная (Min) и максимальная (Max) величины массы и длины тела доношенных новорожденных Республики Крым. Достоверность различия признаков оценивалась по t -критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гендерный состав доношенных новорожденных РК представлен на рисунке 1, из которого следует, что соотношение мальчиков (49,23%) и девочек (50,77%) было примерно равным.

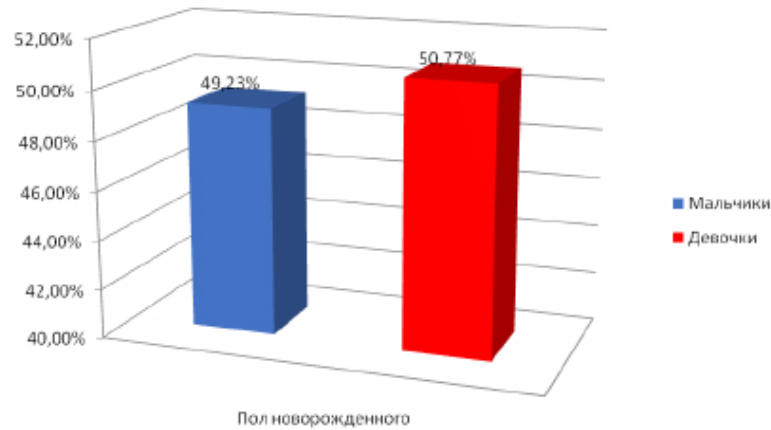


Рис. 1. Распределение доношенных новорожденных РК по гендерной принадлежности

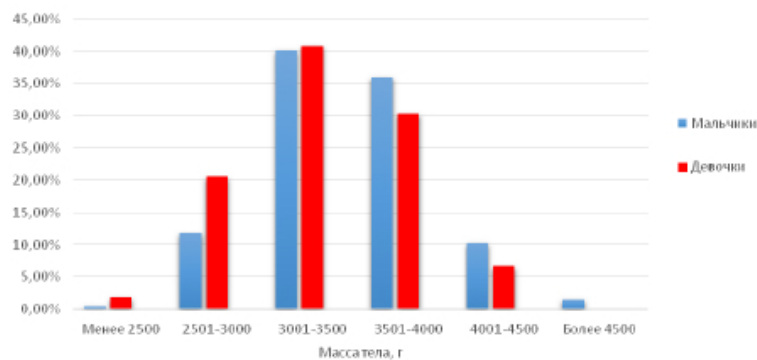


Рис. 2. Распределение доношенных новорожденных РК по массе тела в зависимости от гендерной принадлежности

Таблица 1

Основные характеристики массы тела доношенных новорожденных РК в зависимости от гендерной принадлежности

Переменная	Масса тела мальчиков, г (n=640)	Масса тела девочек, г (n=660)
$M \pm \sigma$	3523,62 ± 426,86***	3368,73 ± 417,99
Min	2250	2200
Max	4940	4500

Примечания: *** – $p < 0,001$ - достоверность различий по t-критерию Стьюдента

Соотношение доношенных новорожденных мальчиков и девочек РК в зависимости от массы тела представлено на рис. 2.

Как видно из рис. 2 наибольшее количество новорожденных имело массу 3001 – 3500г: мальчики 257 (40,15%), девочки 269 (40,76%). Данный диапазон имеет практически одинаковое распределение для мальчиков и девочек. Меньшее количество новорожденных сосредоточено в границах 3501 – 4000 г: мальчиков – 230 (35,94%), девочек - 200 (30,30%). В диапазоне 2501 – 3000 г. преобладали девочки – 135 (20,45%) над мальчиками – 75 (11,72%) ($p > 0,05$). В то же время массу в пределах 4001 – 4500 гр. имели 66 (10,31%) мальчиков и 44 (6,67%) девочки. Обращает внимание, что наименьшее количество новорожденных имело массу менее 2500г. или же более 4500г. Причем в

диапазоне более 4500 г. девочки не представлены, мальчиков было же 9 (1,41%) (Max-4940г), в то же время в диапазоне менее 2500г мальчики были представлены в меньшем количестве 3(0,47%) (Min-2250г), чем девочки - 12 (1,82%) (Min-2200г). Больше количество новорожденных Республики Крым находилось в пределах 3001 – 4000 г: 487 (76,09%) мальчиков и 469 (71,06%) девочек.

Средняя масса тела мальчиков и девочек, минимальные и максимальные значения представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, средняя масса тела мальчиков была достоверно больше ($p < 0,001$) средней массы тела девочек.

Масса тела в сравнении с другими регионами РФ (по данным литературы [1; 16, 17]) представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика массы тела доношенных новорожденных РК с другими регионами РФ

Регион РФ	Масса тела мальчиков, г M±σ	Масса тела девочек, г M±σ
Республика Крым	3,52±0,43	3,37±0,42
Архангельская область [1]	3,6±0,40*	3,4±0,40
Нижегородская область [16]	3,43±0,46**	3,42±0,45*
Белгородская область [17]	3,44±0,56 **	3,3±0,56 **

Примечания: достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с показателями Республики Крым: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Как видно из таблицы 2 по сравнению с другими регионами РФ масса тела новорожденных мальчиков РК достоверно больше, чем масса тела новорожденных мальчиков Нижегородской (p<0,01) и Белгородской области (p<0,01) и достоверно меньше массы тела новорожденных мальчиков Архангельской области (p<0,05). Масса тела новорожденных девочек РК не имеет до-

стоверных отличий с массой тела новорожденных девочек Архангельской области, однако достоверно меньше аналогичных показателей Нижегородской области (p<0,05) и достоверно больше, чем в Белгородской области (p<0,01).

Соотношение доношенных новорожденных мальчиков и девочек РК в зависимости от длины тела представлено на рис. 3.

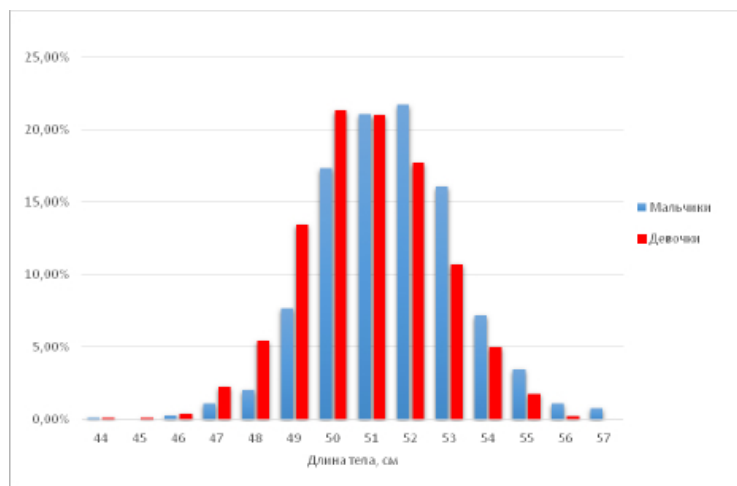


Рис. 3. Распределение доношенных новорожденных РК по длине тела в зависимости от гендерной принадлежности

Как следует из рисунка 3, наибольшее количество новорожденных находилось в диапазоне 50-52 см: 385 (60,16%) мальчиков и 397 (60,15%) девочек. При этом длину тела 50 см имели 111 (17,35%) мальчиков и 141 (21,36%) девочек, длину 51 см - 135 (21,09%) мальчиков и 139 (21,06%) девочек, а длину тела 52 см - 139 (21,72%) мальчиков и 117 (17,73%) девочек. Меньшее количество новорожденных попадает в соседние диапазоны. Так 49 (7,66%) мальчиков и 89 (13,49%) девочек имеют длину тела 49 см. В то же время значение длины тела 53 см зафиксировано у 103 (16,09%) мальчиков и 71 (10,76%) девочки. Обращает внимание, что около 10% как мальчиков, так и дево-

чек имело длину тела 48 см и менее (3,59% мальчиков и 8,48% девочек) (Min - 44см), или же 54 см и более (12,5% мальчиков и 7,12% девочек) (Max девочек - 56 см, Max мальчиков – 57 см).

Средняя масса тела мальчиков и девочек, минимальные и максимальные значения представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3 средняя длина тела мальчиков достоверно больше (p<0,001) средней длины тела девочек.

Длина тела в сравнении с другими регионами РФ (по данным литературы [1,16,17]) представлена в таблице 4.

Таблица 3

Основные характеристики длины тела доношенных новорожденных РК в зависимости от гендерной принадлежности

Переменная	Длина тела мальчиков, см (n=640)	Длина тела девочек, см (n=660)
M±σ	51,54±1,82***	50,85±1,80
Min	44	44
Max	57	56

Примечания: *** – p<0,001 - вероятность различий по t-критерию Стьюдента

Таблица 4

Сравнительная характеристика длины тела доношенных новорожденных РК с другими регионами РФ

Регион РФ	Длина тела мальчиков, г M±σ	Длина тела девочек, г M±σ
Республика Крым	51,54±1,82	50,85±1,80
Архангельская область [1]	52,9±2,2***	51,7±1,80***
Нижегородская область [16]	51,6±2,24	51,3±2,29***
Белгородская область [17]	52,40±3,00***	51,673±2,99***

Примечания: достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с показателями Республики Крым: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Как следует из таблицы 4 по сравнению с другими регионами РФ длина тела новорожденных мальчиков РК достоверно меньше длины тела новорожденных мальчиков Белгородской и Архангельской области (p<0,001), однако не имеет достоверных отличий от длины тела новорожденных мальчиков Нижегородской области. Длина тела новорожденных девочек РК достоверно меньше длины тела новорожденных девочек Архангельской (p<0,001), Нижегородской (p<0,001) и Белгородской (p<0,001) областей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что масса (3523,62±426,86 г) и длина (51,54±1,82 см) тела мальчиков РК достоверно больше массы (3368,73±417,99 г) и длины (50,85±1,80 см) тела девочек РК, что совпадает с литературными данными [1-7; 12-17] и что, вероятно, связано с половым диморфизмом. В литературе неоднократно обсуждались комплексы признаков, соответствующих типично мужскому и женскому дефинитивным морфологическим вариантам, взаимные внутригрупповые корреляции этих размеров, степень взаимной трансгрессии у двух полов внутригрупповой вариативности различных соматических характеристик, гипотеза существования самостоятельного направления соматической вариации между двумя полами [18]. При рождении мальчики крупнее девочек, обгоняя их

по величине масса-ростовых показателей. Половой диморфизм размеров тела новорожденных — хорошо известный факт, связанный с более жестким внутриутробным отбором у более экочувствительных мальчиков [19].

При сравнении массы тела новорожденных мальчиков РК с другими регионами РФ (Архангельской, Нижегородской и Белгородской областями) выявлены отличия. Масса тела новорожденных мальчиков РК достоверно больше, чем масса тела новорожденных мальчиков Нижегородской (p<0,01) и Белгородской (p<0,01) областей и достоверно меньше массы тела новорожденных мальчиков Архангельской области (p<0,05). Это может быть связано с разными природно-климатическими и географическими условиями. РК расположена в юго-западной части РФ, на Крымском полуострове. В отличие от Архангельской области, которая находится на севере Европейской части России и имеет умеренно континентальный климат, на северо-западе — морской, на северо-востоке — субарктический, на входящих в состав области архипелагах Земля Франца-Иосифа и Новая Земля климат арктический; климат северной части РК умеренно континентальный, на южном берегу — с чертами похожими на субтропический, степная часть Крыма лежит в степной зоне умеренного климата. Белгородская область расположена в юго-западной части России и также имеет умеренный климат, умеренно кон-

тинентальный. Нижегородская же область расположена в центре европейской части РФ. В целом область находится в зоне умеренно континентального климата. Таким образом мы видим, что новорожденные мальчики имеют максимальный вес в северной части России (Архангельская область) чуть меньший вес на юге России (РК) и наименьший вес имели новорожденные мальчики в юго-западной (Белгородская область) и центральной (Нижегородская область) части России.

Разная масса тела новорожденных девочек вероятно также связана с разными природно-климатическими и географическими условиями, однако имеет особенности. Масса тела девочек РК не имеет достоверных отличий от массы тела новорожденных девочек Архангельской области, однако достоверно меньше массы тела новорожденных девочек Нижегородской области ($p < 0,05$) и достоверно больше массы тела новорожденных девочек Белгородской области ($p < 0,01$). Наибольший вес был выявлен у девочек из центральной части России (Нижегородская область). Меньшую массу имели девочки из северной (Архангельская область) и южной (РК) части России. Наименьший вес, как и у мальчиков, имели новорожденные девочки в юго-западной (Белгородская область) части России.

При анализе длины тела новорожденных детей прослеживается общая закономерность, как для мальчиков, так и для девочек. По сравнению с другими регионами РФ длина тела новорожденных мальчиков РК достоверно меньше длины тела новорожденных мальчиков Белгородской и Архангельской области ($p < 0,001$), однако не имеет достоверных отличий с длиной тела новорожденных мальчиков Нижегородской области. Длина тела новорожденных девочек РК достоверно меньше длины тела новорожденных девочек Архангельской ($p < 0,001$), Нижегородской ($p < 0,001$) и Белгородской ($p < 0,001$) областей. Таким образом длина как новорожденных мальчиков, так и новорожденных девочек на юге (РК) России самая маленькая. Наибольшая длина, как для мальчиков, так и для девочек выявлена в северной части России (Архангельская область), что вероятно можно объяснить особенностями обмена веществ детей северных регионов РФ. Экологические условия имеют выраженную специфику, способствовавшую возникновению и закреплению различных приспособительных механизмов. Так, холодный климат требует повышенной теплопродукции, а значит, интенсивного энергообмена и высококалорийного питания [20]. Подобные экологические факторы на протяжении веков служили инструментами естественного отбора, закрепившего ряд приспособительных механизмов генетически [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были определены основные антропометрические показатели физического развития (масса тела, длина тела) доношенных новорожденных детей Республики Крым. Антропометрические характеристики мальчиков достоверно больше ($p < 0,001$) антропометрических характеристик девочек. Установлены достоверные отличия между антропометрическими данными доношенных новорожденных детей Республики Крым и антропометрическими данными доношенных новорожденных детей Нижегородской, Белгородской и Архангельской областей. Новорожденные мальчики Республики Крым имеют большую массу тела по сравнению с мальчиками Белгородской ($p < 0,01$) и Нижегородской ($p < 0,01$) областей, и меньшую, в сравнении с новорожденными мальчиками Архангельской области ($p < 0,05$). Новорожденные девочки Республики Крым весят больше девочек, рожденных в Белгородской области ($p < 0,01$) и меньше новорожденных девочек Нижегородской ($p < 0,05$) и Архангельской ($p > 0,05$) областей. Длина тела новорожденных, как мальчиков, так и девочек Республики Крым меньше, чем у новорожденных детей из Архангельской ($p < 0,001$), Нижегородской (мальчиков - $p > 0,05$, девочек - $p < 0,001$) и Белгородской ($p < 0,001$) областей.

Таким образом, установлены региональные и гендерные особенности основных антропометрических показателей физического развития (масса тела, длина тела) доношенных новорожденных детей РК, что подтверждает необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной и региональной принадлежности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. А. А. Баранова, В. Р. Кучмы. М: Изд-во ПедиатрЪ 2013.
2. Кильдиярова Р. Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего воз-

- раста. Рос вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62:(6):62–68. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–62–68.
3. Баранов А. А., Кучма В. Р., Скоблина Н. А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже десятилетий. М:НЦЗД РАМН; 2008.
 4. Лещенко Я. А., Боева А. В., Дугина Н. Ю. Оценка физического развития детей первого года жизни с применением региональных стандартов. Бюллетень. ВСНЦ СО РАМН. 2007;6:47–51.
 5. Жданова О. А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2017;62(1)87–93. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93
 6. Кочкорова Ф. А., Атамбаева Р. М., Китарова Г. С. Физическое развитие школьников, проживающих в южных регионах Кыргызской Республики: одномоментное исследование. Педиатрическая фармакология. 2018;15(4):310–317. doi:10.15690/pf.v15i4.1945.
 7. Гаврюшин М. Ю. Современное состояние физического развития школьников Пензенского региона. Здоровоохранение и образование в XXI веке. 2017;19(6): 94–97.
 8. Грицинская В. Л., Новикова В. П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. 2019;10(2):33–36. doi: 10.17816/PED10233-36.
 9. Агиров А. Х., Алчинов И. Б., Андурхаев Х. М., и др. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: учебное пособие. М.; 2019.
 10. Кузмичев Ю. Г., Богомолова Е. С., Калюжный Е. А. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. Медицинский альманах. 2015;(2):83–86.
 11. Кучма В. Р., Скоблина Н. А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. Вопросы современной педиатрии 2008;7(1): 26–28.
 12. Северинов И. С. Физическое развитие, состояние здоровья учащихся и гигиеническая характеристика типовых сельских школ Крымской области. Автореф. Канд.дисс.. Сим.; 1959.
 13. Неуймина Г. И. Новые данные о функциональных параметрах крымских детей. Вестник физиотерапии и курортологии. 2001;3(7):77–78.
 14. Неуймина Г. И. Оценка основных параметров физического развития школьников Крыма. Вестник физиотерапии и курортологии. 2000;4(6):67–69.
 15. Быкова Н. Л., Геращенко Э. Ф., Неуймина Г. И. Анализ показателей физического развития подростков в различных по загрязнению окружающей среды районах Республики Крым. Научное обозрение. 2020;4:12–16.
 16. Богомолова Е. С., Кузмичев Ю. Г., Матвеева Н. А. Методы изучения и оценки физического развития и подростков: учебное пособие. Под ред. д.м.н.проф. Е.С.Богомоловой; 2-е изд. Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2018.
 17. Крикун Е. Н. Корреляционные связи между морфофункциональными показателями матерей и их новорожденных. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2009;12(8):58–67
 18. Горбачева А. К., Федотова Т. К. Половой диморфизм размеров тела на старте постнатального онтогенеза: этнические аспекты. WSCHODNIE PARTNERSTWO. 2014; 4:68–75.
 19. Wolanski N. Rozwoj biologiczny czlowieka. C.1,2. Warszawa: PAN;1986.
 20. Лищук О. Что ненцу смерть. Могут ли северяне перейти на европейскую диету. Арктика в зеркале СМИ. Информационно-аналитический центр. Государственной комиссии по вопросам развития Арктики. 2019;1:11–18.

REFERENCES

1. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. A. A. Baranov, V. R. Kuchma (eds). Moscow: Pediatr 2013. (In Russ.).
2. Kildiyarova R. R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017;62(6):62–68. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68.
3. Baranov A. A., Kuchma V. R., Skoblina N. A. Physical development of children and adolescents at the turn of the decades. Moscow 2008. (In Russ.).
4. Leshchenko Ya. A., Boeva A. V., Dugin N. Yu. Assessment of the physical development of children in the first year of life using regional standards. Bulletin. VSNTS SB RAMS. 2007;47–51. (In Russ.).
5. Zhdanova O. A. Comparative characteristic of physical development of children in ronicity region in 1997–1999 and 2011–2014. Ros vestn perinatol i pediater 2017; 62 (1): 87–93. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-87–93. (In Russ.).
6. Kochkorova F. A., Atambaeva R. M., Kitarova G. S. Physical Development of Schoolchildren Residing in the Southern Regions of the Kyrgyz Republic. Pediatric pharmacology. 2018;15(4):310–317. doi: 10.15690/pf.v15i4.1945. (In Russ.).
7. Gavryushin M. Yu. Modern condition of Penza region schoolchildren physical development.

Medicine and education in XXI century. 2017;19(6):94-97. (In Russ.)

8. Gritsinskaya V. L., Novikova V. P. Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):33-36. doi:10.17816/PED10233-36

9. Agirov A. K., Alchinov I. B., Andurkhaev K. M. Physical development of children and teens in RF; manual. Moscow, 2019. (In Russ.)

10. Kuzmichev Y. G., Bogomolova E. S., Kalyuzhny E. A. Informational content of regional and international standards of evaluation of length and body mass of children and teenagers. *Meditsinskiy al'manakh*. 2015;(2):83-86. (In Russ.)

11. Kuchma V. R., Skoblina N. The informative value of evaluation of physical development of children and under sprouts with population-based studies. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2008;7(1):26-28. (In Russ.)

12. Severinov I. S. Physical development, health status of students and hygienic characteristics of typical rural schools in the Crimean region. Avtoref. Candidate diss. Sim., 1959. (In Russ.)

13. Neuymina G. I., New data on the functional parameters of the Crimean children. *Neuymina. Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2001;3(7):77-78. (In Russ.)

14. Neuymina G. I., Assessment of the main parameters of physical development of schoolchildren

of the Crimea. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2000;4(6):67-69. (In Russ.)

15. Bykova N. L., Geraschenko E. F., Neuymina G. I. Analysis of indicators of physical development of teenagers in different regions of the Crimea on the environmental pollution. *Scientific review*. 2020;4:12-16. (In Russ.)

16. Bogomolova E. S., Kuzmichev Yu. G., Matveeva N. A. Methods for studying and assessing physical development and adolescents: textbook. Ed. MD, prof. E. S. Bogomolova; 2nd ed. N. Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2018. (In Russ.)

17. Krikun E. N. Correlations between morphofunctional parameters of mothers and their newborns. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*, 2009;12(8):58-67. (In Russ.)

18. Gorbacheva A. K., Fedotova T. K. Sexual dimorphism of body sizes at the start of postnatal ontogenesis: ethnic aspects. *WSCHODNIE PARTNERSTWO*. 2014; 4:68-75 (In Russ.)

19. Wolanski N. *Rozwoj biologiczny czlowieka*. C.1,2. Warszawa: PAN; 1986. (In Polish)

20. Lischuk O. What death is to the Nenets. Can northerners switch to a European diet. The Arctic in the media mirror. Information and analytical center. State Commission for the Development of the Arctic. 2019;1:11-18 (In Russ.). https://arctic.gov.ru/digest/?date_start=2019-11-27%2000:00&download=true

ТРАНЗИТОРНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ НАРКОМАНИЕЙ С ПОСТИНЪЕКЦИОННЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Бекбаев А. З., Мельников В. В.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Мельников Владимир Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: mvvastr@mail.ru

For correspondence Vladimir V. Melnikov, MD, Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: mvvastr@mail.ru

Information about authors:

Bekbaev A. Z., <http://orcid.org/0000-0002-0681-2793>

Melnikov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-5567-0285>

РЕЗЮМЕ

Авторы сравнительно оценили содержание тиреотропного гормона (ТТГ), уровня глюкозы крови и динамику профиля цитокинов при комплексном лечении 37 больных парентеральной наркоманией с постинъекционными гнойными осложнениями. При комплексном лечении применялась лимфатическая терапия, включающая лимфотропное введение антибиотика, имунофана, обработку раны и прилегающих тканей потоком экзогенного оксида азота, лечением ран оксигенированными препаратами. Основную группу составили 27 пациентов сопоставимых по полу, возрасту с аналогичной патологией, леченных традиционным внутримышечным введением аналогичных препаратов, применением УВЧ-терапии, и мази «Левомеколь». В исследуемой группе больных на 3-4 суток раньше нормализовалось общее состояние больных и улучшилась функция регуляторных и эффекторных систем.

Уровень ТТГ увеличивался в 5 раз (до начала лечения – $0,68 \pm 0,05$) и глюкозы крови с $12,6 \pm 2,7$ ммоль/л уменьшалось до верхней границы нормы. Исследуемые эндокринные показатели коррелировали с динамикой профиля про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: парентеральная наркомания, постинъекционные флегмоны и абсцессы, цитокины, тиреотропный гормон, глюкоза крови.

TRANSIENT ENDOCRINE DISORDERS IN PATIENTS WITH PARENTERAL DRUG ADDICTION WITH POST-INJECTION PYOSEPTIC COMPLICATIONS

Bekbaev A. Z., Melnikov V. V.

Astrakhan state medical university, Astrakhan, Russia.

SUMMARY

The authors comparatively assessed the content of thyroid-stimulating hormone (TSH), blood glucose level and the dynamics of cytokine profile in the complex treatment of 37 patients with parenteral drug addiction with post-injection purulent complications. In complex treatment, lymphatic therapy was used, including lymphotropic administration of antibiotics, imunofan, processing wound and adjacent tissues with a stream of exogenous nitric oxide, and care of wounds with oxygenated drugs. The basic group consisted of 27 patients of comparable gender, age with a similar pathology, care with conventional intramuscular administration of similar drugs, using UHF therapy, and Levomekol ointment. In this group, patients' general condition was normalized 3-4 days earlier and the function of regulatory and effector systems was improved.

The TSH level increased 5-fold (0.68 ± 0.05 before treatment) and blood glucose decreased from 12.6 ± 2.7 mmol/L to the upper limit of standard. The changes of endocrine parameters correlated with the dynamics of the profile of pro- and anti-inflammatory cytokines

Keywords: parenteral drug addiction, post-injection phlegmons and abscesses, cytokines, thyroid-stimulating hormone, blood glucose.

С начала XXI века по настоящее время медико-социальные последствия наркомании являются одной из важнейших проблем [1]. За последние годы многочисленными исследованиями выявлены последствия пагубного влияния различных наркотических веществ растительного происхождения (канабис, опиоиды, кокаин) на организм больных наркоманией. Длительное немедицинское употребление наркотических препаратов

вызывает развитие абстинентного синдрома, хронической полиорганной недостаточности, угнетение гуморального и клеточного иммунитета [2], при этом усиливается продукция эндотелина и снижается выработка эндогенного оксида азота (ЭОА), основного мессенджера, контролирующего выработку цитокинов [3].

У больных парентеральной хронической опиатной наркоманией развиваются дистрофические

морфологические изменения в структуре строения гипофиза, надпочечников и щитовидной железе [4], наблюдается дефицит иммунного баланса в сочетании с поломкой нейроэндокринных связей и, в частности, снижением выработки гипоталамусом содержания тиреотропного гормона (ТТГ) [5].

В настоящее время в хирургические стационары продолжают поступать больные парентеральной наркоманией с различными постинъекционными осложнениями и генерализацией гнойного процесса, проявляющегося обширным поражением мягких тканей конечностей, развитием септического каскада [6-9].

Наркотическая интоксикация вызывает острую или хроническую полиорганную недостаточность и вторичную гнойную инфекцию, которые, взаимно отягощаясь, приводят к дисфункции регуляторных и эффекторных систем. Грубые изменения в системе гомеостаза нарушают функционирование микролимфоциркуляторного русла, приводят к анаэробному типу гликолиза, ацидозу. Таким образом формируется порочный круг, в развитии которого мощным триггером является патогенная микробиота и постинъекционные гнойно-септические осложнения [10-12].

В местах введения наркотических средств возникают повреждения эндovasкулярной стенки крупных сосудов и капилляров, ведущих к снижению выработку ЭОА, а изменения в параваскулярных тканях, проявляющиеся в виде химических ожогов, способствуют развитию гнойного поражения мягких тканей, сепсиса [13].

За последнее десятилетие изменился состав одурманивающих препаратов, которые синтезируются в кустарных условиях с использованием различных прекурсоров. Существует множество синтетических наркотических веществ под различными названиями и другие стимуляторы, включая метамфетамин, содержащие всевозможные химические вещества, усиливающие системную токсичность [14-16].

Проблема наркомании в РФ возведена в ранг угрожающей российской государственности. При обсуждении проекта стратегии государственной антинаркотической политики России до 2030 года и меры его реализации, состоявшегося 16.11.2022 г. на заседании Совета Безопасности Российской Федерации, президент В.В. Путин указал «на актуальность данной проблемы, которая напрямую затрагивает национальную безопасность. За 9 месяцев 2020 года было выявлено более 144,5 тысяч наркопреступлений, а из незаконного оборота изъято почти 18 тонн наркотических и психотропных веществ». В докладе было отмечено, что «важно совершенствовать систему оказания медицинской помощи наркозависимым, продол-

жать оснащать медицинские организации современным оборудованием, укреплять кадровый состав, внедрять передовые методики, позволяющие выявлять недуг на ранних стадиях, когда помощь своевременна и наиболее эффективна» [17].

В лечении постинъекционных гнойных осложнений у этого контингента больных первоочередная роль принадлежит активной хирургической тактике и последующей терапии, направленной на устранение экзо- и эндотоксими. При проведении антибактериальной терапии патогенетически обоснованными являются применение лимфогенных методов введения антибиотиков, иммунных препаратов и NO-терапии [18; 19], лечения гнойных ран многокомпонентными лекарственными препаратами, обладающими разнонаправленным действием на течение гнойного раневого процесса [20].

Однако, научных сведений диагностики тяжести течения и оценки качества комплексного лечения первичных гнойных ран у данной группы больных недостаточны.

Остается не изученной взаимосвязь эндокринных нарушений с динамикой про- и противовоспалительных цитокинов при комплексном лечении современных больных парентеральной наркоманией при проведении лимфатической и NO-терапии, местного лечения ран оксигенированными лекарственными композициями.

Цель работы: исследование уровня содержания ТТГ, глюкозы крови, динамики профиля цитокинов и некоторых показателей гомеостаза обосновать целесообразность применения лимфатической и NO-терапии, оксигенированных лекарственных препаратов в комплексном лечении гнойной раневой инфекции у больных инъекционной наркоманией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2019 по июнь 2022 год под нашим наблюдением находилось 97 пациентов парентеральной наркоманией с гнойно-септическими поражениями мягких тканей конечностей в возрасте от 19 до 38 лет. 39 человек, употреблявшие ранее производные опиоидов, канабиса, хронические алкоголики, с гепатитом В, С, ВИЧ-инфицированные, в исследование не включались.

При поступлении осуществлялась катетеризация кубитальной/подключичной вены. При 2-х часовой предоперационной подготовке до 1200 мл растворов кристаллоидов, 400 мл Реомакродекса. Хирургическая санация гнойников проводилась под внутривенным наркозом. При поступлении и на 11-13 сутки от начала лечения осуществлялось УЗИ щитовидной и поджелудочной желез.

Основную группу составили 37 больных с постинъекционными флегмонами (31) и абсцессами

(6) конечностей, мужчин было 28 (75,7%), женщин – 9 (24,3%). Однократно после операции и с 48 часовой периодичностью, при локализации гнойного процесса у 9 пациентов на плече (24,3%) и у 28 на бедре (75,7%), в первый межпальцевой промежуток кисти/стопы вводились цефтриаксон 1,0, + 2 мл 2% растворе лидокаина + 32 ед. лидазы, а в их тыльную поверхность имунофан 0,045 г/л, разведенный в 3 мл изотонического раствора хлорида натрия. Ежедневно в течение 5 минут с расстояния 15 см от сопла раневая поверхность и прилегающие к ране ткани обрабатывались потоком ЭОА 450-480 ppm, вырабатываемого аппаратом «Плазон» СК СВП/ NO-01 (ТУ 9444-001-96571701, производства ООО «ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э. Баумана» в режиме функционирования «коагулятор-стимулятор». Ведение ран осуществлялось под повязками, пропитанными оксигенированными лекарственными препаратами на основе оксигенированной воды (ОВ). ОВ («ОксиЭнергия») относится к группе антигипоксантов и антиоксидантов и соответствует нормативным документам РФ (Сертификат соответствия - № РОС- RU-АЯ 48. В 07908; паспорт качества - №-01/05 гк., государственную регистрацию (св. гос. регистрации №- 30. АЦ. 02.006.У 000003.03.08 от 27.03.18 г.) и представляет собой специально подготовленную и очищенную речную воду, насыщенную молекулами чистого кислорода в количестве 250000 ppm.

В группе сравнения больных с аналогичной патологией (19 человек), сопоставимых по полу и возрасту, цефтриаксон и имунофан вводились внутримышечно (в/м), местным лечением ран под повязками с мазью «Левомеколь».

После выполнения раневой поверхности грачуляциями, регенеративного типа клеточной реакции в мазках-отпечатках накладывались ранние вторичные швы или наложение лейкопластырных полос.

Эффективность лечения оценивалась клинически, исследованием лабораторных и биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, билирубин и глюкоза крови, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, ТТГ, эффективная концентрация альбумина), фагоцитарной активности крови, бактериологическими исследованиями. Для оценки клинической эффективности лечения учитывались: общее состояние, динамика местных и общих симптомов гнойной инфекции, продолжительность лечения, а заживления ран путем определения числа колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г тканей ран.

Концентрация С-реактивного белка (СРБ), исследование фагоцитарной активности крови: процент фагоцитоза (ПФ), количество активных фагоцитов (КАФ), фагоцитарное число (ФЧ),

циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови осуществлялись при поступлении, на 3-5 и 11-13 сутки от начала лечения.

СРБ определялся турбометрическим методом при 552 нм с моноклональными антителами человека ($N < 5$ мг/л). ЦИК исследовались методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля. Фагоцитарную активность лейкоцитов по фагоцитозу латекса нейтрофилами. Концентрацию цитокинов (КЦ) определяли с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург), а ТТГ в сыворотке крови путем проведения хемилюминесцентного иммуноанализа на частицах. Референтные значения ТТГ были получены от 9 здоровых лиц мужского пола в возрасте старше 20 лет ($3,21 \pm 0,32$ мкМЕ/мл).

Лабораторные, биохимические, иммунологические и бактериологические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ АО ГКБ №3 им. С.М. Кирова г. Астрахани (зав. лабораторией О. Б. Чечухина).

Анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM Pentium-IV с применением пакета прикладных программ STATISTICA [21]. Оценку достоверности средних данных и разницу между ними, коэффициентов корреляции проводили по критерию Стьюдента. Достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сбор анамнеза заболевания возникали трудности доверительного отношения между пациентом и врачом. Почти в 75% случаев отмечалась попытка скрыть употребление наркотиков. В процессе лечения дополнительно выяснялось, что причиной введения наркотиков явились «различные жизненные ситуации», неудовлетворенность социально-бытовыми условиями. Сроки употребления наркотиков составили от 1 до 6 месяцев и инъецировались в мягкие ткани конечностей не регулярно.

Все больные поступали через 3-7 суток после последнего внутримышечного введения наркотической смеси с постинъекционными флегмонами, локализующихся на наружной поверхности плеча (11, 19,0%), средней трети бедра (47, 81,0%). У 44 пациентов (75,8%) состояние расценивалось тяжелым. В анализе КОЕ превышало критический уровень бактериального обсеменения тканей стенки ран в 1,2-2,2 раза ($КОЕ > 105-6/г$).

В основной группе больных на 3-5 суток быстрее гнойный процесс локализовался в пределах поврежденных тканей, и наблюдалось купирование клинических симптомов проявления общей гнойной инфекции, чем в группе сравнения. Эф-

фективность лечения пациентов основной группы подтверждалось исследованием фагоцитарной активности крови (таблица 1).

При поступлении ЦИК почти в 3 раза превышали норму. ПФ, ФЧ во всех группах больных были значительно ниже референтных значений ($p < 0,01$), а КАФ превышало в 1,6-2,0 раза показатель нормы. На 3-5 сутки лечения в основной группе отмечено увеличение этих показателей. Так ФЧ составили соответственно $5,30 \pm 0,12\%$ и были меньше нормы и выше, чем у группы сравнения ($4,21 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$). Увеличение ПФ и снижение КАФ коррелировали с данными ФЧ. К

исходу 11-13 суток от начала лечения отмечалось повышенное содержание ЦИК в обеих группах больных, что свидетельствует о нарушении связывания противотканевых антител в иммунные комплексы и подтверждает наличие или формирование полиорганной недостаточности.

Положительная динамика фагоцитарной активности крови наиболее была выраженные у больных основной группы и к исходу 11-13 суток от начала лечения, показатели ПФ, ФЧ и КАФ приближались в верхней границе референтных значений.

Результаты показателей фагоцитарной активности крови представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика фагоцитарной активности крови

Показатель	Группа	До лечения	3-5 сутки	11-13 сутки
Процент фагоцитоза (N 75 ± 7)	основная	$42,8 \pm 3,2$	$52,2 \pm 2,2^*$	$62,2 \pm 4,4^*$
	сравнения	$42,3 \pm 3,4$	$45,8 \pm 7,9^*$	$55,6 \pm 2,5^{**}$
Фагоцитарное число (N $7,5 \pm 4,65$)	основная	$3,35 \pm 0,12$	$5,30 \pm 0,12^*$	$6,9 \pm 0,10^{**}$
	сравнения	$3,36 \pm 0,14$	$4,21 \pm 0,12^*$	$5,46 \pm 0,12^{**}$
Количество активных фагоцитов (N $2,6 \pm 0,01$)	основная	$4,91 \pm 0,12$	$3,22 \pm 0,02^*$	$2,5 \pm 0,02^*$
	сравнения	$4,92 \pm 0,14$	$4,12 \pm 0,02^*$	$3,12 \pm 0,08^*$
Циркулирующие иммунные комплексы (N $37 \pm 6,4$)	основная	$131,8 \pm 3,2$	$82,2 \pm 12,2^*$	$38,20 \pm 2,4^{**}$
	сравнения	$132,3 \pm 4,4$	$115,8 \pm 5,9^*$	$45,8 \pm 4,9^{**}$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению от начала лечения

Токсическое воздействие суррогата наркотика и гнойной инфекции на органы эффекторной системы подтверждают результаты биохимических исследований крови и СРБ (таб. 2). Положительная динамика показателей биохимических исследований крови и СРБ подтверждают высокую эффективность составляющих лечения основной группы больных.

Полученные результаты биохимических исследований крови свидетельствуют, что в результате токсического воздействия суррогатов наркотика и микробного фактора, продуктов распада тканей о тяжелом клиническом течение гнойной инфекции.

Вышеизложенное подтверждают исследования динамики ТТГ, уровня содержания глюкоза крови и профиля цитокинов (таблица 3).

До лечения у всех больных содержание ТТГ в 6 раз было меньшим референтных значений, что свидетельствует о дефиците функции гипоталамо-гипофизарной системы организма и его опосредованного влияния на щитовидную железу, а уровень концентрации глюкозы крови в 2 раза превышали верхнюю границу нормы, обусловленный гурбыми изменениями в системе гомео-

стаза и микроциркуляторном русле. УЗИ щитовидной и поджелудочной железы изменений не выявили.

В основной группе на 11-13 сутки лечения показатели уровня содержания ТТГ и глюкозы крови нормализовались ($p < 0,05$), в группе сравнения были выше верхней границы нормы.

Концентрация провоспалительных цитокинов превышали значения нормы и снижалась в 3-4 раза от значений, полученных до начала лечения ($p < 0,05$). Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) в обеих группах в 2 раза превышали показатели нормы, что подтверждает бурный характер течения гнойной инфекции на фоне угнетения иммунной системы, обусловленной парентеральном введении суррогата наркотика и гнойно-деструктивными процессами в мягких тканях конечностей.

На 11-13-е сутки в основной группе эти показатели соответствовали верхней границе нормы, в группе сравнения превышали таковые.

Полученные результаты исследований коррелировали с определением КОЕ, сроками устранения зияния ран и стационарного лечения (таблица 4).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у больных наркоманией с постинъекционными флегмонами и абсцессами (M±n)

Показатель	Группа	До лечения	3-5 сутки	11-13 сутки
АЛТ (N-0,1-0,78 мкмоль/л)	основная	0,96±0,06	0,88±0,16*	0,78±0,08*
	сравнения	0,95±0,10	0,92±0,12*	0,84±0,10*
АСТ (N-0,1-0,45 мкмоль/л)	основная	0,85±0,06	0,66±0,13*	0,49±0,11**
	сравнения	0,84±0,07	0,72±0,12*	0,52±0,18**
Креатинин (N-53-90 мкмоль/л)	основная	129,2±2,8	87,7±1,9*	78,5±4,4**
	сравнения	130,4±4,6	98,2±5,4*	84,8±6,6**
Билирубин (N-до17,1 ммоль/л)	основная	44,1±2,6	25,6±1,1**	19,9±2,2**
	сравнения	43,8±2,1	27,2±1,8**	20,8±1,4**
Эффективная концентрация альбумина (N усл.ед.35-50 г/л)	основная	27,2±0,3	31,9±0,4*	34,8±0,7*
	сравнения	28,1±0,4	29,9±0,8*	32,6±0,4
Мочевина (N-2,61-8,35 ммоль/л)	основная	12,86±1,32	9,62±0,98*	7,42±1,10**
	сравнения	12,02±1,62	11,42±0,85*	9,08±0,82*
Щелочная фосфатаза (N-278-830 ммоль/л)	основная	1210,45±44,22	890,46±24,31*	348,82±12,6**
	сравнения	1198,22±38,80	984,76±32,11*	656,94±45,30**
СРБ (N <5 мг/л)	основная	13,6±1,2	7,6±1,2*	4,8±0,3**
	сравнения	12,6±1,1	9,6±1,1*	6,1±0,2**

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 по сравнению от начала лечения

Таблица 3

Динамика показателей тиреотропного гормона, глюкозы крови и цитокинов (M±m)

Показатель	Группа	До лечения	3-5 сутки	11-13 сутки
ТТГ (N-0,4-4,0 мкМЕ/мл)	основная	0,51±0,05	1,45±0,15**	2,8±0,02**
	сравнения	0,59±0,28	1,33±0,10**	2,6±0,12**
Глюкоза крови (N 3,5-5,5 ммоль/л)	основная	12,8±2,2	7,6±0,9*	N
	сравнения	12,0±1,9	10,8±0,7*	N
ИЛ-1β (N- 0-50 пг/мл)	основная	398,1±17,7	178,0±17,6**	68,2±9,6**
	сравнения	387,1±13,2	194,6±12,3**	88,6±8,6**
ИЛ-6 (0-50 пг/мл)	основная	168,2±12,6	112,2±14,8*	67,2±11,2**
	сравнения	166,8±12,8	101,2±10,8*	79,8±9,6**
ИЛ-8 (N-0-50 пг/мл)	основная	157,12±12,8	92,0±10,2*	62,6±9,8**
	сравнения	160,6±10,2	101,6±9,7*	73,3±6,6**
ФНО (N- 0-50 пг/мл)	основная	292,6±12,1	100,4±10,1**	68,9±7,4**
	сравнения	276,0±16,7	126,8±7,4**	98,2±11,1**
ИЛ-4 (N- 0-50 пг/мл)	основная	96,8±6,8	65,5±4,8*	42,7±9,4**
	сравнения	96,2±7,1	78,8±4,9*	61,6±4,6*
ИЛ-10 (N- 0-50 пг/мл)	основная	111,8±9,2	82,2±12,2*	46,2±4,4**
	сравнения	112,3±8,4	95,8±7,9*	71,6±6,5**

Примечание: *- p < 0,05; **- p < 0,01 по сравнению от начала лечения.

Таблица 4

Показатели сравнительной оценки эффективности лечения первичных гнойных ран у больных парентеральной наркоманией (M±m)

Группы больных	КОЕ, x 10 ²⁻³	Наложения вторичных швов	Койко-день
Основная	4,2±0,8	7,8±1,1	12,3±0,6
Сравнения	6,6±0,6	10,9±1,5	16,6±1,2

ОБСУЖДЕНИЕ

Особый интерес вызывают изменения функционирования в эндокринной системе, в частности, снижение выработки ТТГ. Наличие гипергликемии объясняется наличием синдрома эндотоксикоза, который констатируется у больных острой гнойной хирургической инфекцией. Некоторые авторы [22; 23] приводят данные о влиянии опиатной наркомании на функцию гипоталамо-гипофизарной системы, которая заключается в угнетении выработки ТТГ. Последнее обусловлено стойким, длительным воздействием производных опия на опиоидные рецепторы и связанные с этим нарушением функций ЦНС.

При поступлении у все больных ТТГ не превышали показатели нормы и были в 5 раз меньше референтного показателя, определенного у 9 здоровых мужчин (3,21±0,32 мкМЕ/мл) и к исходу 11-13 суток от начала лечения составляли соответственно 2,8±0,02 и 2,6±0,12 мкМЕ/мл (p < 0,01). На наш взгляд полученные данные требуют дальнейшего более детального изучения.

Показательными изменения отмечены при определении показателей профиля цитокинов. До начала лечения, диагностированный дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами подтверждал тяжелый характер гнойного процесса в мягких тканях конечностей. В исследуемой группе наблюдалась более положительная динамика, которая подтверждалась улучшением показателей про- и противовоспалительных цитокинов. К исходу 11-13 суток от начала лечения концентрация провоспалительных цитокинов приближались к верхней границе нормы, а в группе сравнения данные показатели превышали их в 1,2-1,5 раза. К этому сроку в исследуемой группе уровень содержания противовоспалительных цитокинов нормализовался, а противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) на 10-20 у.е. превышал верхнюю границу нормы. Данное обстоятельство совместно с повышенным уровнем ЦИК свидетельствовало эффективности выбранной нами стратегии в лечении данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных наркоманией при внутримышечном введении суррогатов наркотиков постинъекционные осложнения ведут к грубым нарушениям в

эффекторной и регуляторной системе. При этом изменяется функция гипоталамо-гипофизарной системы организма, утилизация глюкозы. Эндокринные нарушения проявляются в угнетении выработки ТТГ, гипергликемии, которые носят транзиторный характер.

Лимфатическая антибиотико-, иммунно- и ИО-терапия в комплексном лечении сравнительно быстрее подавляет активность гнойной микробиоты, вследствие чего отмечается сравнительно быстрое нормализация показателей ТТГ, уровня глюкозы крови, профиля цитокинов, повышает качество лечения, уменьшает трудозатраты медперсонала и сроки стационарного лечения в среднем на 4 койко-дня.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Позднякова М. Е. Новая наркоситуация в России. Вестник РФФИ. Гуманитарные и общественные науки. 2019;2(95):77-89. doi: 10.22204/2587-8956-2019-095-02-77-89.
2. Журбина Г. В., Мельников В. В. Изменения иммунологических параметров у больных опиоидной наркоманией с постинъекционными гнойно-септическими осложнениями. Вестник РУДН. Серия Медицина, 2009;4: 685-687.
3. Лисин С. В., Рогов К. А., Михайлов Д. Ю., Корнилова В. И., Сафарян С. Л. Патоморфологическая трансформация тканей при парентеральной наркомании. Вестник Смоленской Государственной медицинской академии. 2012;6: 39-43.
4. Гасанов А. Б. Морфология гипофиза, надпочечников и щитовидной железы при опиатной наркомании. Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. 2009; 2:44-46.
5. Журбина Г. В., Мельников В. В., Паршин Д. С. Лимфатическая терапия в комплексном лечении постинъекционных гнойных осложнений у больных парентеральной наркоманией. Хирург. 2016; 2:12-17.
6. Сажин А. В., Лисин С. В., Михайлов В. И., Поляев Ф. Ю., Гулина Л. Д. Структура постинъекционных осложнений у больных нарком-

манией в хирургическом стационаре. Российский медицинский журнал. 2012; 2:16-19.

7. Базлов С. Б., Лобков Е. Ю., Породенко Е. Е. Гнойно-септические постинъекционные поражения у больных парентеральной наркоманией. Современные проблемы науки и образования. 2014;2:60.

8. Foster S. D., Lyons M. S., Runyan C. M., Otten E. J. A mimic of soft tissue infectin: intraarterial injection drug use producing hand digital ischemia. *World J Emerg Med.* 2015;6(3):233-236. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2015.03.014.

9. Cardinal P. R., Henry S. M., Joshi M. G., Lauerman M. H., Park H. S. Fatal Necrotizing Soft-Tissue Infection Caused by *Clostridium tetani* in an Injecting Drug User: A Case Report. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(5):457-460. doi: 10.1089/sur.2019.244.

10. Мельников В. В., Баранович С. Ю., Барабаш В. И., Фролова В. В. Эфферентная терапия в комплексном лечении постинъекционных гнойных осложнений у больных парентеральной наркоманией. Эфферентная терапия. 2004;2:12-17.

11. Tyagi R. Extremity infections in Intravenous Drug Abusers. *Arch Clin Microbiol.* 2016; 7:3. <http://dx.doi.org/10.4172/1989-8436.100047>.

12. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018; 13:18. doi:10.1186/s13017-018-0219-9/.

13. Султаналиев Т. А., Турсынбаев С. Е., Ивакин В. М. Этиология и патогенез повреждения сосудов у наркоманов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2007;7(2):25-33.

14. Мрыхин В. В., Анцыборов А. В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «спайсов» и «солей» (обзор). *Интерактивная наука*;2017;11;36-39. doi:10.21661/g-116151.1

15. Money S., Garber B. Infection in Injection Drug Abuser. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2018; 6:157-161. doi: 10.1007/s40138-018-0169-2/

16. Visconti A.J., Sell J., Greenblaut A.D. Primary Care for Persons Who Inject Drugs. *Am Fam Physician.* 2019;99 (2);109-116.

17. [President.org/text/stenogramma-vystupleniya-Putina-na-zasedanii-Soveta-Bezopasnosti-16-11-2020](http://www.president.org/text/stenogramma-vystupleniya-Putina-na-zasedanii-Soveta-Bezopasnosti-16-11-2020). доступно на www.kremlin.ru>events/president/news/64424. Доступно 14.08.2022

18. Шулуток А. М., Османов Э. Г., Новикова И. В., Кахма Н. Е., Драгунова Н. В., Гохия Е. Р., Мачарадзе А. Д. Опыт успешного применения плазменных потоков при лечении обширной постинъекционной флегмоны у больной наркоманией. Раны и раневая инфекция. Журнал им.

проф. Б.М. Костюченка, 2016; 3(4): 58-63. doi: 10.25199/2408-9613-2016-3-4-58-63.

19. Бекбаев А. З., Мельников В. В., Топчиев М. А., Паршин Д. С., Самсонов А. В. Опыт успешного лечения флегмонозно-некротического поражения верхней конечности у больного парентеральной наркоманией. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23 (3): 86-86-90. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-3-86-90.

20. Гололобов А. М., Мельников В. В., Топчиев М. А., Паршин Д. С., Гололобова В. В. Стимуляция репаративных процессов при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом. Таврический медико-биологический вестник. 2019;(22) 1:22-29.

21. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера. 2002.

22. Темчук М. Ю. Диагностическая значимость биохимических и иммунологических показателей у больных наркотической и алкогольной зависимостью: дис. ... канд. мед. н. Москва, 2005. Доступно по https://new-disser.ru/product_info.php?products_id=694449, ссылка активна 25.08.2022

23. Гасанов А. Б. Морфология гипофиза, надпочечников и щитовидной железы при опиатной наркомании. Современные проблемы науки и образования. 2009;6-3. Доступно по <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1427> (дата обращения: 19.08.2022).

REFERENCES

1. Pozdnyakova M. E. New drug situation in Russia. *Bulletin of RFFI. Humanic and social sciences.* 2019;2(95):77-89. doi: 10.22204/2587-8956-2019-095-02-77-89. (In Russ)
2. Zhurbina G. V., Melnikov V. V. Changes in immunological parameters in patients with opioid addiction with post-injection purulent-septic and complications. *Bulletin of RUDN. Medicine series.* 2009; 4:685-687. (In Russ)
3. Lisin S. V., Rogov K. A., Mikhailov D. Yu., Kornilova V. I., Safaryan S. L. Pathological transformation of tissues in parenteral drug addiction. *Bulletin of Smolensk State Medical Academy.* 2012;6; 39-43. (In Russ)
4. Gasanov A. B. Morphology of the pituitary, adrenal and thyroid glands in opiate addiction. *Modern problems of science and education.* 2009; 2:44-46. (In Russ)
5. Zhurbina G. V., Mel'nikov V. V., Parshin D. S. Lymphatic therapy in the complex treatment of post-injection purulent complications in patients with parenteral drug addiction. *Surgeon.* 2016; 2:12-17. (In Russ)
6. Sazhin A. V., Lisin S. V., Mikhailov V.I., Polyayev F. Yu., Gulina L. D. The structure of

post-injection complications in patients with drug addiction in a surgical hospital. *Russian Medical Journal*. 2012; 2:16-19. (In Russ)

7. Bazlov S. B., Lobkov E. Yu., Porodenko E. E. Purulent-septic post-injection lesions in patients with parenteral drug addiction. *Modern problems of science and education*. 2014; 2:60. (In Russ).

8. Foster S. D., Lyons M. S., Runyan C. M., Otten E. J. A mimic of soft tissue infection: intraarterial injection drug use producing hand digital ischemia. *World J Emerg Med*. 2015;6(3):233-236. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2015.03.014.

9. Cardinal P. R., Henry S. M., Joshi M. G., Lauerman M. H., Park H. S. Fatal Necrotizing Soft-Tissue Infection Caused by *Clostridium tetani* in an Injecting Drug User: A Case Report. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(5):457-460. doi: 10.1089/sur.2019.244.

10. Mel'nikov V. V., Baranovich S. Yu., Barabash V. I., Frolova V. V. Efferent therapy in the complex treatment of post-injection purulent complications in patients with parenteral drug addiction. *Efferent therapy*. 2004;2;12-17. (In Russ)

11. Tyagi R. Extremity infections in Intravenous Drug Abusers. *Arch Clin Microbiol*. 2016; 7:3. <http://dx.doi.org/10.4172/1989-8436.100047>.

12. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2018; 13:18. doi:10.1186/s13017-018-0219-9/.

13. Sultanaliev T. A., Tursynbaev S. E., Ivakin V. M. Etiology and pathogenesis of vascular damage in drug addicts. *Angiology and vascular surgery*. 2007;7(2):25-33. (In Russ).

14. Mrykhin V. V., Antsyborov A. V. Designer drugs: a brief history, an attempt to systematize using the example of «spice» and «salts» (review). *Interactive science*. 2017;11:36-39. doi:10.21661/g-116151. (In Russ)

15. Money S., Garber B. Infection in Injection Drug Abuser. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2018; 6:157-161. doi: 10.1007/s40138-018-0169-2/.

16. Visconti A. J., Sell J., Greenblaut A.D. Primary Care for Persons Who Inject Drugs. *Am Fam Physician*. 2019;99 (2);109-116.

17. [President.org/text/ stenogramma-vystupleniya-Putina-na-zasedanii-Soveta-Bezopasnosty-16-11-2020](http://President.org/text/stenogramma-vystupleniya-Putina-na-zasedanii-Soveta-Bezopasnosty-16-11-2020). Available at [kremlin.ru>events/president/news/ 64424](http://kremlin.ru/events/president/news/64424). Accessed 14/08/2022

18. Shulutko A. M., Osmanov E. G., Novikova I. V., Kakhma N. E., Dragunova N. V., Gokhiya E. R., Macharadze A. D. Experience in the successful use of plasma flows in the treatment of extensive post-injection phlegmon in a patient with drug addiction. *Wounds and wound infection*. 2016; 3(4): 58-63. doi: 10.25199/2408-9613-2016-3-4-58-63. (In Russ)

19. Bekbaev A. Z., Mel'nikov V. V., Topchiev M. A., Parshin D. S., Samsonov A. V. Experience in the successful treatment of phlegmonous-necrotic lesions of the upper limb in a patient with parenteral drug addiction. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2020;23 (3): 86-86-90. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-3-86-90. (In Russ)

20. Gololobov A. M., Mel'nikov V. V., Topchiev M. A., Parshin D. S., Gololobova V. V. Stimulation of reparative processes in the treatment of purulent wounds in patients with diabetes mellitus. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2019;(22) 1:22-29. (In Russ)

21. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. M.: Media Sfera. 2002. (In Russ)

22. Temchuk M. Yu. Diagnostic significance of biochemical and immunological parameters in patients with drug and alcohol addiction: dis. ... cand. med. sc. Moscow, 2005. Available at https://new-dissert.ru/product_info.php?products_id=694449. Accessed 25.08.2022 (In Russ.)

23. Gasanov A. B. Morphology of the pituitary, adrenal and thyroid glands in opiate addiction. *Modern problems of science and education*. 2009;6-3. Available at <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1427> (accessed 08/19/2022). (In Russ.)

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Белобородов В. А., Степанов И. А., Ховалыг Т. В.

Кафедра общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия

Для корреспонденции: Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, e-mail: BVA555@yandex.ru

For correspondence: Vladimir A. Beloborodov, M.D., Ph.D., Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: BVA555@yandex.ru

Information about authors:

Beloborodov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3299-1924>.

Stepanov I. A., <http://orcid.org/0000-0001-9039-914>.

Khovalyg T. V., <http://orcid.org/0000-0003-2116-5261>

РЕЗЮМЕ

За большой период работы в отечественной и зарубежной литературе появилось достаточно большое число публикаций, посвященных выработке оптимального комплексного обследования, хирургического лечения, послеоперационной коррекции и исходам при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ). Успешность хирургического лечения по данным разных авторов оценивалась в пределах 73-94% наблюдений. Признаки негативного результата лечения больных с ПГПТ описаны в литературе широко. Авторы свидетельствовали, что для оценки эффективности лечения важно изучать после операции, прежде всего, уровень показателей кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Эти показатели могут указывать на вероятность персистенции или рецидива ПГПТ. Целью настоящего исследования явился анализ факторов риска повторных операций при ПГПТ. Для оценки факторов риска повторных оперативных вмешательств при ПГПТ проведен анализ результатов обследования, хирургического лечения и отдаленных результатов (наблюдение более 12 месяцев) 100 больных. Проведенный анализ показал, что у 6 больных потребовалось повторное хирургическое лечение для поиска патологически измененных околощитовидных желез (ОЩЖ). Персистирующий или сохранившийся («резидуальный») ПГПТ развился у 4 больных, а у 2 – можно предполагать рецидив заболевания. Основной причиной персистирующего ПГПТ являлся недостаточный объем первичной операции (удалены не все измененные околощитовидные железы (ОЩЖ); ошибки в интраоперационной макроскопической верификации измененных ОЩЖ, за которые принимали жировую клетчатку или лимфоузлы; а также продолженный рост при раке). Как показывает практика, возможно одновременное наличие двух аденоматозно измененных ОЩЖ с разной степенью функциональной активности. Следует также помнить о необходимости тщательной ревизии переднебоковых отделов шеи и переднего средостения вне зависимости от изначально имеющихся данных. При необходимости удалять тимическую клетчатку, где могут находиться эктопированные измененные ОЩЖ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, персистирующий гиперпаратиреоз, повторные операции.

RE-OPERATIONS FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Beloborodov V. A., Stepanov I. A., Khovalyg T. V.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

SUMMARY

Over a long period of work in the domestic and foreign literature, a fairly large number of publications have appeared on the development of an optimal comprehensive examination, surgical treatment, postoperative correction, and outcomes in primary hyperparathyroidism (PHPT). The success of surgical treatment according to the data of different authors was estimated within 73-94% of cases. Signs of a negative result in the treatment of patients with PHPT are widely described in the literature. The authors testified that in order to assess the effectiveness of treatment, it is important to study after surgery, first of all, the level of calcium and parathyroid hormone in the blood serum. These indicators may indicate the likelihood of persistence or recurrence of PHPT. The aim of this study was to analyze the risk factors for reoperations in PHPT. To assess the risk factors for repeated surgical interventions in PHPT, we analyzed the results of the examination, surgical treatment and long-term results (follow-up for more than 12 months) in 100 patients. The analysis showed that 6 patients required repeated surgical treatment to search for pathologically altered parathyroid glands (PTs). Persistent or preserved («residual») PHPT developed in 4 patients, and in 2 patients, a relapse of the disease can be assumed. The main reason for persistent PHPT was the insufficient volume of the primary operation (not all altered PTs were removed; errors in intraoperative macroscopic verification of changed PTs, which were taken as fatty tissue or lymph nodes; as well as continued growth in cancer). As practice shows, it is possible to simultaneously have two adenomatous PTs with different degrees of functional activity. It should also be remembered that a thorough revision of the anterolateral neck and anterior mediastinum is necessary, regardless of the initially available data. If necessary, remove thymic tissue, where ectopic altered PTs can be found.

Keywords: primary hyperparathyroidism, persistent hyperparathyroidism, repeated operations.

В отечественной и зарубежной литературе появилось достаточно большое число публикаций, посвященных выработке оптимального комплексного обследования, хирургического лечения, послеоперационной коррекции и исходам при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ). Успешность хирургического лечения по данным разных авторов [1–5] оценивалась в пределах 73–94% наблюдений.

При анализе результатов хирургического лечения больных с ПГПТ важно учесть значимые признаки выздоровления, из которых, прежде всего, полная медико-социальная реабилитация с ликвидацией всех клинико-лабораторных проявлений бывшего заболевания. Из которых наиболее важными считаются нормализация лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена, восстановление или отсутствие прогрессии дегенерации структур костей, прекращение камнеобразования в почках, отсутствие рецидивов язвенной болезни [6–8].

Признаки негативного результата лечения таких больных был описан ранее [9; 10]. Авторы свидетельствовали, что для оценки эффективности лечения важно изучать после операции, прежде всего, уровень показателей кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Эти показатели могут указывать на вероятность персистенции или рецидива ПГПТ.

Цель исследования – анализ факторов риска повторных операций при ПГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 100 больных с ПГПТ в клинике общей хирургии Иркутского государственного медицинского университета, клиническими базами которой является Иркутская городская клиническая больница №1 и ООО «Линия жизни». У всех послеоперационный период наблюдения составил не менее одного года. Возраст оперированных составил от 21 до 75 лет.

Для целей дооперационного обследования у всех больных применяли общеизвестные и специальные лабораторные и инструментальные методы исследований. Кроме общеклинических исследований дополнительно проводили изучение лабораторные анализы уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы, тиреотропного гормона гипофиза, свободных фракция тироксина и трийодтиронина в крови. Для целей топической диагностики выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) переднебоковых отделов шеи, сцинтиграфию ОЩЖ с технитрилом, а также в части случаев мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) шеи и средостения.

У 93 больных при первичном послеоперационном гистологическом исследовании верифицированы аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ), у 4 – гиперплазия ОЩЖ, у одного – рак ОЩЖ. Кроме того, у 2 больных в удаленном препарате не установлено ожидаемых морфологических признаков (гистологические признаки ПГПТ не верифицированы).

В 6 наблюдениях выявлена сопутствующая патология (в одном наблюдении – диффузный токсический зоб, в двух – узловой или многоузловой токсический зоб, в двух – узловой или многоузловой эутиреоидный зоб, в одном – аутоиммунный тиреоидит).

Повторные оперативные вмешательства выполнены у 6 больных с ПГПТ (2 – ранее оперированы в нашей клинике и 4 – в других клинических учреждениях). У 3 больных при послеоперационном гистологическом исследовании верифицированы аденомы ОЩЖ, у 2 – гиперплазия ОЩЖ, у одного – рак ОЩЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всех оперированных больных (100) требуемый позитивный результат проводимого на первом этапе хирургического лечения достигнут в 94 (94%) случаях. Такой результат нами интерпретировался при стабильной нормализации уровней показателей ионизированного кальция и ПТГ после операции. Негативный результат на первом этапе хирургического лечения был получен в 6 (6%) случаях. Всем этим 6 пациентам было предложено повторное вмешательство.

В результате повторных операций у 2 больных вновь (у одной — через 5 месяцев, у второй — через 13 месяцев) выявлены аденомы ОЩЖ, как и при первичных вмешательствах. У обеих больных после первичного вмешательства нормализовались уровни показателей ионизированного кальция и паратиреоидного гормона, а повторное вмешательство было обусловлено повышением уровней этих показателей. Из них у одной повторная операция выполнена через 5 месяцев при появлении на сцинтиграфии очага гиперфиксации радиофармпрепарата на контрлатеральной стороне шеи, а у второй — через 13 месяцев при обнаружении очага гиперфиксации в области предыдущей операции (вероятно, аденома другой ОЩЖ; висцеральная форма ПГПТ).

Повторно рак ОЩЖ, как и при первичном вмешательстве, выявлен у одной больной через 1,5 года на фоне повышения уровней специфических показателей (Ca⁺⁺, ПТГ, костная форма гиперпаратиреоза с выраженными проявлениями остеопороза). В данном случае, вероятно, можно думать о неадекватной по объему первичной операции.

При повторном хирургическом лечении у одной больной выявлена аденома ОЩЖ (при первичной операции была гиперплазия другой ОЩЖ) через 2 года на фоне сохраняющейся гиперкальциемии и гиперпаратиреоза (смешанная костно-висцеральная форма).

Второй этап лечения потребовался еще 2 больным (одна – костная форма, вторая – костно-висцеральная форма ПГПТ) у которых после первичной операции гистологически не был верифицирован ПГПТ. При послеоперационном гистологическом исследовании после вмешательства выявлены аденомы ОЩЖ (у одной – через 1 год, у второй через 1,5 года).

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению ряда исследователей, причиной персистенции ПГПТ является неадекватный объем операции при гиперплазии ОЩЖ. Наиболее частая причина ПГПТ, при котором аденому или гиперплазию ОЩЖ не удалось верифицировать во время первой операции, ошибочно принятые за гиперплазированные ОЩЖ или паратиреоаденому лимфоузлы, жировая клетчатка [1–3].

Основной принцип выполнения операции заключается в обязательной ревизии всех ОЩЖ, независимо от данных дооперационных визуализирующих исследований. Если в местах типичного расположения ОЩЖ не обнаружены или найдены только одна или две визуально неизменные железы, должна предприниматься попытка ревизии переднего средостения без рассечения грудины. Стернотомия при первой операции следует производить лишь тогда, когда по данным радиоизотопной скинтиграфии, МСКТ в средостении выявлены образования, подозрительные на паратиреоаденому. Если они не выявлялись, от стернотомии следует воздержаться. В таких наблюдениях при необходимости она проводится «вторым этапом», после того как будет подтверждено персистенция ПГПТ или верифицирован резидуальный ПГПТ, после того как будет проведен комплекс дополнительных исследований, которые помогут уточнить локализацию патологически измененных ОЩЖ. При стернотомии, во избежание последующего персистирования, необходимо производить тимэктомию, так как в тимус может быть эктопирована не одна ОЩЖ, а несколько [1; 5–7].

Особая сложность интраоперационной дифференциальной диагностики морфологических форм ПГПТ заключается в том, что при паратиреоаденоме другие ОЩЖ гипоплазируются не в равной степени, а при первичной паратиреоидной гиперплазии они гиперплазируются не синхронно (некоторые из них могут быть нормальных размеров). Накопленный в разных странах опыт в хи-

рургии гиперпаратиреоза убедительно указывает на необходимость биопсии кажущейся не увеличенной ОЩЖ на той же стороне, где выявлено образование макроскопически очень похожее на паратиреоаденому, или на противоположной стороне. Наблюдения парных паратиреоаденом являются либо ошибочными, либо они очень редко выявляются.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что персистирующий или сохранившийся («резидуальный») ПГПТ (вне зависимости от сроков межоперационного периода) верифицирован у 4 больных; он был обусловлен недостаточным объемом операции при раке (продолженный рост опухоли), гиперплазии (или аденоматозной гиперплазии) ОЩЖ (не удаленные во время операции патологически измененные ОЩЖ). У двух больных, у которых и после первой, и после второй операции выявляли аденомы ОЩЖ, возможно, имел место рецидив ПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, основной причиной персистенции ПГПТ в большинстве наблюдений является неадекватный объем первичной операции или ошибочное интраоперационное заключение о характере патологической структуры удаляемых структур. В части случаев за аденому или гиперплазию ОЩЖ принимают лимфоузлы или жировую клетчатку. Как показывает практика, возможно одномоментное наличие двух аденоматозно измененных ОЩЖ с разной степенью функциональной активности. Следует также помнить о необходимости тщательной ревизии передне-боковых отделов шеи и переднего средостения вне зависимости от изначально имеющихся данных. При необходимости удалять тимическую клетчатку, где могут находиться эктопированные измененные ОЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алаев Д. С., Калинин А. П., Котова И. В., Казанцева И. А., Гадзыра А. Н., Молчанова Г. С., Астахов П. В. Повторные операции при первичном гиперпаратиреозе. Практическая медицина. 2012.9(12):103-105.
2. Duke W S, Vernon H M, Terris D J. Reoperative Parathyroidectomy: Overly Descended Superior Adenoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;154(2):268-271. doi:10.1177/0194599815619625
3. Hendricks A, Lenschow C, Kroiss M, Buck A, Kickuth R, Germer C T, Schlegel N.

Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(5):1615-1624. doi:10.1007/s00423-021-02191-z

4. Ondik M P, Tulchinsky M, Goldenberg D. Radioguided reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(6):1185-x. doi:10.1016/j.otc.2008.07.002

5. Sagan D, Goździuk K. Surgical treatment of mediastinal parathyroid adenoma: rationale for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):1750-1755. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.076

6. Wells S A Jr, DeBenedetti M K, Doherty G M. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N158-N162.

7. Norton J A. Reoperation for missed parathyroid adenoma. *Adv Surg.* 1997;31:273-297.

8. Egan R J, Scott-Coombes D M. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):847-859. doi:10.1016/j.beem.2018.12.001

9. Plas W Y van der, Noltes M E, Ginhoven T M van, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg.* 2020;109(4):271-278. doi:10.1177/1457496919866015

10. Salcuni A S, Battista C, Pugliese F, Columbu C, Guarnieri V, Carnevale V, Scillitani A. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: an update. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(3):262-271. doi:10.23736/S2724-6507.20.03215-0

REFERENCES

1. Alaev D. S., Kalinin A. P., Kotova I. V., Kazantseva I. A., Gadzyra A. N., Molchanova G. S., Astakhov P. V. Reoperations for primary hyperparathyroidism. *Practical medicine.* 2012.9(12):103-105. (In Russ.).

2. Duke W S, Vernon H M, Terris D J. Reoperative Parathyroidectomy: Overly Descended Superior Adenoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(2):268-271. doi:10.1177/0194599815619625

3. Hendricks A, Lenschow C, Kroiss M, Buck A, Kickuth R, Germer C T, Schlegel N. Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(5):1615-1624. doi:10.1007/s00423-021-02191-z

4. Ondik M P, Tulchinsky M, Goldenberg D. Radioguided reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(6):1185-x. doi:10.1016/j.otc.2008.07.002

5. Sagan D, Goździuk K. Surgical treatment of mediastinal parathyroid adenoma: rationale for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):1750-1755. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.076

6. Wells S A Jr, DeBenedetti M K, Doherty G M. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N158-N162.

7. Norton JA. Reoperation for missed parathyroid adenoma. *Adv Surg.* 1997;31:273-297.

8. Egan R J, Scott-Coombes D M. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):847-859. doi:10.1016/j.beem.2018.12.001

9. Plas W Y van der, Noltes ME, Ginhoven T M van, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg.* 2020;109(4):271-278. doi:10.1177/1457496919866015

10. Salcuni A S, Battista C, Pugliese F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: an update. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(3):262-271. doi:10.23736/S2724-6507.20.03215-0

ПРОБЛЕМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПРОМЕЖНОСТИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Белоконов В. И., Колсанов А. В., Чемидронов С. Н.

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

Для корреспонденции: Белоконов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», e-mail: belokonev63@yandex.ru

For correspondence: Vladimir I. Belokonev, MD, Professor, Professor of Department of Surgery of children and adults, Samara State Medical University, e-mail: belokonev63@yandex.ru

Information about authors:

Belokonev V. I., <https://orcid.org/0000-0002-4625-6664>

Kolsanov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Chemidronov S. N., <https://orcid.org/0000-0002-9843-1065>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить возможности применения системы навигационного планирования аппаратно-программного комплекса «Автоплан» при выполнении операций у пациентов с грыжами промежности.

Проведен анализ лечения двух пациенток женского пола в возрасте 69 и 75 лет с грыжами промежности после радикальной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по онкологическим показаниям. Перед операцией пациентам выполняли УЗИ, рентгенологические исследования, КТ брюшной полости и таза. Томографические снимки архивировали в формате DICOM, а обработку проводили в системе автоматизированного планирования, управления и контроля результатов хирургического лечения «Автоплан», разработанного Институтом инновационного развития СамГМУ. Операции выполняли открытыми доступами в проекции грыжевого выпячивания. После обработки грыжевого мешка и внутрибрюшного этапа, пластику ворот выполняли комбинированными протезирующими способами. Оценка обработки данных КТ с помощью АПК «Автоплан» показала, что способ расширяет возможности визуализации грыжи, содержимого в грыжевом мешке и дает информацию об окружающих его тканях. Это позволяет скоординировать объем оперативного вмешательства, спланировать затраты на расходование протеза и эффективно использовать ресурсы собственных тканей пациента при выполнении пластики грыжевых ворот.

Ключевые слова: промежностная грыжа, диагностика, трехмерное моделирование диафрагмы таза, хирургическое лечение.

PERINEAL HERNIAS TREATMENT PROBLEMS AND POSSIBLE WAYS OF THEIR SOLUTIONS

Belokonev V. I., Kolsanov A. V., Chemidronov S. N.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

The aim of study is to evaluate the possibilities of Autoplan navigation planning system's hardware and software during performing operations in patients with perineal hernias.

The analysis of two female patients of 69 and 75 years old treatment with perineal hernias after radical abdominal-perineal rectal cancer extirpation was carried out. Before the operation, patients underwent ultrasound, X-ray examinations, CT of the abdominal cavity and pelvis. Tomographic images were archived in DICOM format to processing in Autoplan's automated planning, management and control of surgical treatment results system, developed by the Institute of Innovative Development of SamSMU. Surgical operations were realized via open access in hernial protrusion projection. Hiatus plasty was performed by combined prosthetic methods after hernia sac dissection and intra-abdominal stage. Evaluation of CT data processing in «Autoplan» complex showed the possibilities of improved hernia visualization; hernia sac contained organs and surrounding tissues. This allows coordinating the surgical intervention, planning the costs of prosthesis spending and effectively using the patient's own tissues resources in hernia hiatus plasty.

Keywords: perineal hernia, diagnostics, levator ani muscle, three-dimensional modeling, surgical treatment.

Промежностная грыжа – это выпячивание абдоминальных или тазовых органов, покрытых брюшиной, в мягкие ткани промежности. Классические тазовые грыжи – запирательная, седалищная и промежностная встречаются редко.

Потенциальными грыжевыми воротами при этом являются естественные отверстия и щели между костными, фасциально-связочными структурами и мышечными пучками. Небольшая частота возникновения «классических» тазовых грыж

обусловлена особенностью распределения внутрибрюшного давления, которое действует преимущественно на паховые области и лобковый симфиз, а не на тазовое дно. Однако, возрастные изменения, дистрофические процессы в миофасциальных структурах тазового дна, атрофия мышц, клетчатки приводит к увеличению пространственных промежутков вокруг сосудисто-нервных структур, создавая предпосылки для образования грыж [1].

Послеоперационные промежностные грыжи (ППГ) по характеру отличаются от «классических» тазовых грыж. ППГ имеют несколько иную природу возникновения. Это связано во многом с нарушением целостности миофасциальных структур тазового дна из-за оперативного вмешательства и замещением их рубцовой тканью [2; 3]. Во время операций нарушается целостность поддерживающего аппарата тазового дна, а по их завершению мало внимания уделяется закрытию послеоперационных дефектов стенок тазового дна, что подчас технически и невозможно из-за удаления мышечных структур [4]. Содержимым послеоперационных промежностных грыж, как правило, являются петли тонкой кишки. Неестественное положение петель кишечника, спаечный процесс между ними и снижение перистальтики могут привести к странгуляционной кишечной непроходимости.

Клинически промежностные грыжи проявляются в виде эластического образования в перианальной области или послеоперационного рубца ушитой кожи промежности после удаленной опухоли прямой кишки [5]. При осмотре грыжи промежности напоминают «хобот слона», свисающего между ягодицами в промежности. Кроме постоянных болей и дискомфорта между нижними конечностями, грыжи промежности оказывают отрицательное влияние на психическое состояние таких больных, усугубляющееся на фоне функционирующей колостомы. Наличие грыжевого выпячивания в таком месте вынуждает их изолировать себя от общества.

Лечение больных с грыжами промежности - трудная хирургическая задача, которая обусловлена сложностью строения тазового дна у человека. Основной составляющей диафрагмы таза, формирующей якорную основу, является мышца, поднимающая задний проход. Мышца играет важную роль в удержании органов малого таза. Две основные порции этой мышцы *m. pubococcygeus* и *m. iliococcygeus* представляют мощные плоские мышечные пластинки, фиксирующиеся к костной основе тазового дна – соответственно лобковой, подвздошной костью и копчику с противоположной стороны [6; 7].

Послеоперационная промежностная грыжа является показанием к грыжесечению и пластике

грыжевых ворот. Строение промежностных грыж таково, что грыжевые ворота, представляющие грубую рубцовую ткань, сблизить между собой из-за натяжения невозможно. В этих условиях, при которых пластика местными тканями мало выполнима, закрыть дефект в тазовом дне можно с помощью синтетического протеза, но это требует объективной информации о расположении тканей, к которым протез будет фиксирован, и их состоянии [8-10]. Традиционное обследование больного перед операцией, включающее рентгенологическое исследование и компьютерную томографию (КТ), позволяют лишь частично спланировать технику выполнения операции. Однако окончательного ответа на вопрос, а какой из известных методов диагностики может дать на него исчерпывающий ответ, в настоящее время нет.

Цель исследования – оценить возможности применения системы навигационного планирования аппаратно-программного комплекса «Автоплан» для выполнения операций у пациентов с грыжами промежности.

Проведен анализ лечения двух пациенток женского пола в возрасте 69 и 75 лет с грыжами промежности и функционирующими колостомами после радикальной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по онкологическим показаниям, выполненных открытым и лапароскопическими способами.

Оценку состояния пациенток с грыжами промежности проводили на основании лабораторно-биохимических показателей. При подготовке пациенток к операции были проведены УЗИ, рентгенологические исследования и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза для исключения прогрессии опухолей. Дополнительно к известным методам инструментальной диагностики для определения тактики оперативного лечения послеоперационной промежностной грыжи применена система навигационного планирования аппаратно-программного комплекса «Автоплан» (Государственный контракт Минпромторга РФ от 07.04.2014 г. № 14411.2049999.19.013 «4.3-Автоплан-2014»), разработанного Институтом инновационного развития СамГМУ.

Техника операции у пациенток с грыжами промежности. Под эндотрахеальным комбинированным наркозом, в положении пациента на животе, после обработки операционного поля в проекции грыжевого выпячивания в области промежности проводили рассечение кожи с иссечением послеоперационного рубца. Из подкожной клетчатки выделяли грыжевой мешок до грыжевых ворот. Грыжевой мешок вскрывали, оценивали его содержимое, выполняли внутрибрюшной этап операции, после иссечения избытков грыжевого мешка, брюшную полость закрывали оболочками

2022, том 25, № 3

грыжевого мешка. После этого грыжевые ворота закрывали ненапряжным протезирующим комбинированным способом с использованием полипропиленового протеза, который фиксировали к тканям с учетом применения системы навигационного планирования аппаратно-программного комплекса «Автоплан».



а



б

Рис. 1. Пациентка А., 75 лет. Диагноз невраправная грыжа промежности больших размеров после лапароскопической экстирпации прямой кишки по поводу рака: а – вид грыжи со стороны спины во фронтальной проекции; б – вид грыжи с боковой проекции.

При поступлении предъявляла жалобы на опухолевидное образование и дискомфорт в области промежности, периодические боли в животе схваткообразного характера. В 2019 году перенесла лапароскопическую экстирпацию прямой кишки по поводу рака. После физикального осмотра больной перед операцией проведено инструментальное обследование, для оценки состояния тазового дна, содержимого грыжевого мешка и тканей вокруг грыжевых ворот. При проведении КТ брюшной полости и таза (рисунок 2) определяется грыжевые ворота, грыжевой мешок и его содержимое, но без четкой визуализации вокруг него окружающих тканей.

Обработка данных КТ проведена с помощью АПК «Автоплан». Входные данные, используе-

мые для анализа – DICOM файлы (Digital Imaging and Communications in Medicine) — медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов. АПК Автоплан позволила провести исследование организма пациента в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях: аксиальной, фронтальной, сагиттальной; измерить размеры структур, провести ручную сегментацию зон интереса для последующего формирования трехмерных моделей. С помощью линейки в аксиальной проекции было определено расстояние между седалищными буграми – 106,5 мм; в сагиттальной проекции – продольный размер плоскости выхода из малого таза – 100,5 мм (рисунок 3).

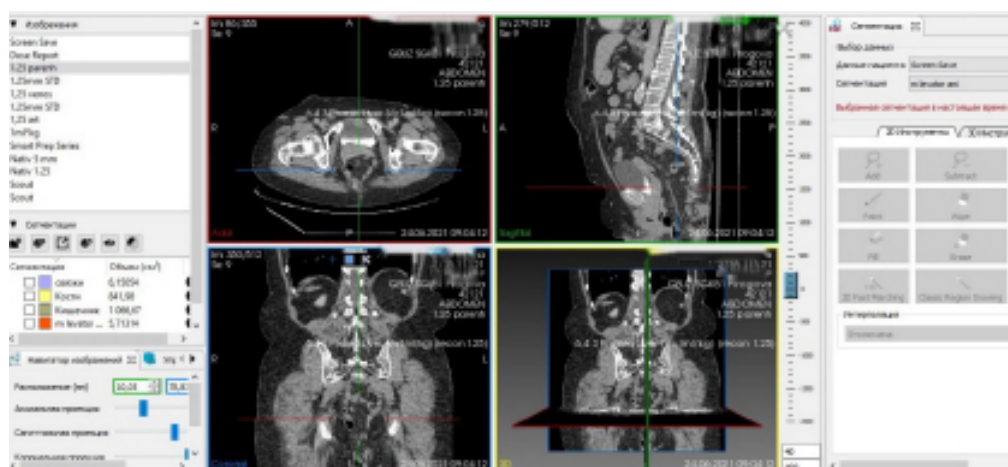


Рис. 2. КТ брюшной полости и малого таза пациентки А. в сагитальной, фронтальной и боковой проекциях.

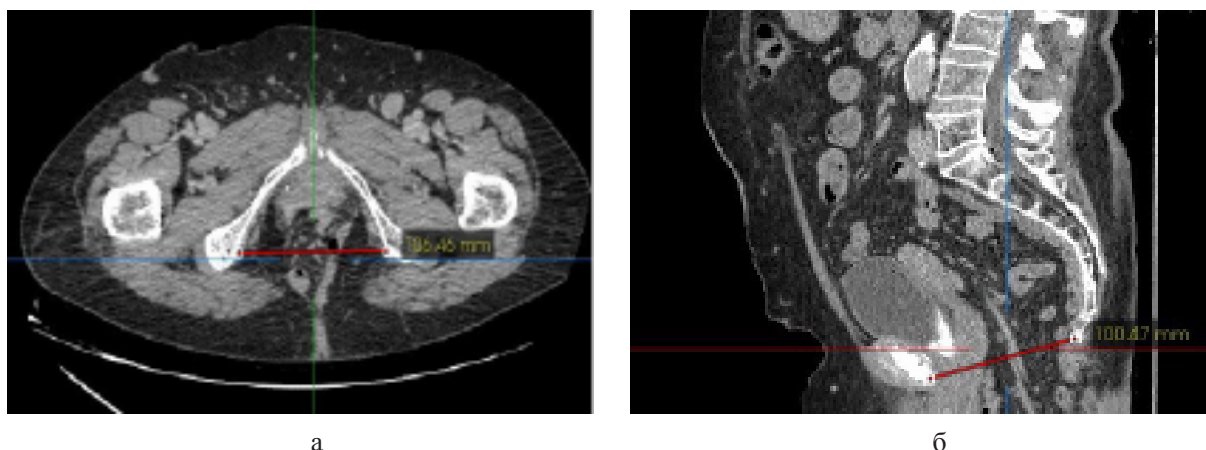


Рис. 3. Определение размеров таза у пациентки А. в аксиальной (а) и боковой сагитальной проекциях (б).

Сложнее была идентификация структур малого таза и тазового дна. Если органы мочеполового аппарата визуализировались отчетливо, то изменения в них после лапароскопической экстирпации прямой кишки коснулись в меньшей степени, а поэтому идентификация отделов кишечника, вовлеченных в спаечный процесс и мышцы, поднимающей задний проход, была затруднена. Эти структуры идентифицировали с помощью атласа Торстена и Меллера из-за сходства в оптической плотности КТ изображений кишечника со спайками, соединительнотканными структурами грыжевого мешка, сосудами и мышцами тазового дна. Поэтому перед сегментацией структур проводили динамическое обследование образований в движении сразу в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях и только после их верификации выполняли сегментацию.

После сегментации фрагментов мышцы, поднимающей задний проход, проведено измерение модифицированной после операции урогенитальной и аноректальной щели – 75,2 мм, при этом выявлена асимметрия ткани с уклоном в левую сторону и замещением ее петлями кишечника (рисунок 4).

После проведения сегментации костей, кишечника, мышцы, поднимающей задний проход в автоматическом режиме, с помощью функции улучшенного сглаживания выполнено построение трехмерной модели таза, кишечника, фрагментов мышцы, поднимающей задний проход (рисунок 5 а, б).

На рисунке 6 представлена трехмерная реконструкция таза и мышцы, поднимающей задний проход с нижнелатеральной позиции, на которой отчетливо виден дефект мышцы слева.

На основании данных КТ и трехмерной реконструкции тазовых органов у больной была спланирована операция, учитывающая спаеч-

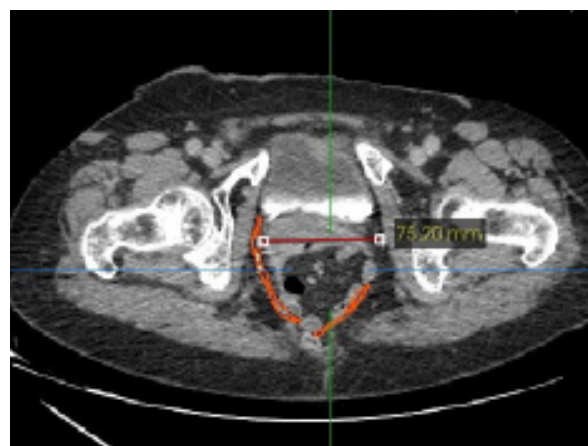
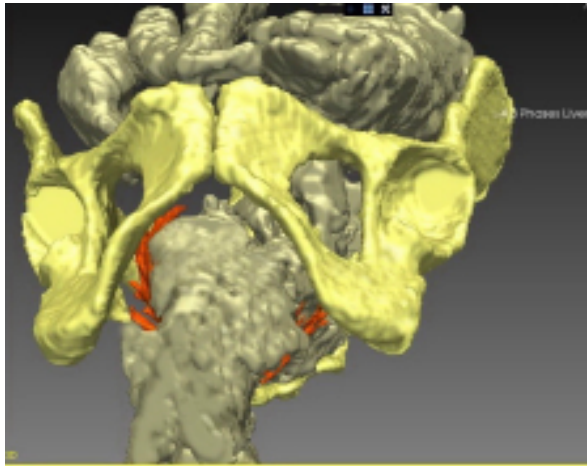


Рис. 4. Измерение модифицированной урогенитальной и аноректальной щели при одностороннем частичном отсутствии мышцы, поднимающей задний проход.

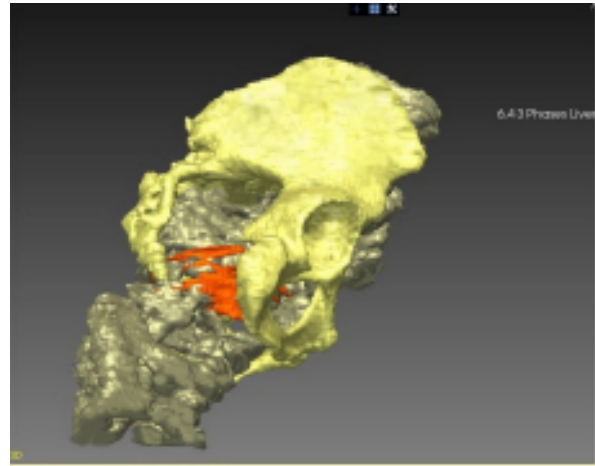
ную болезнь кишечника, недостаточность фиксирующей функции тазового дна, исключаяющей мышцу, поднимающую задний проход в качестве ткани для пластики, определен примерный размер полипропиленового протеза для закрытия грыжевых ворот.

2021.09.29. Операция: Герниоперинеотомия резекция участка тонкой кишки, вовлеченного в грыжевой мешок спайками «V» типа. Тонко-тонкокишечный анастомоз бок в бок. Пластика грыжевых ворот в тазовом дне комбинированным способом 1 вариант с расположением протеза sublay.

В условиях операционной, под эндотрахеальным наркозом в положении больной на животе в проекции грыжевого выпячивания ниже крестца на промежности двумя окаймляющими разрезами длиной около 15 см рассечена кожа и подкожная клетчатка. Грыжевой мешок в промежностной грыже непосредственно спаян с кожей,



а



б

Рис. 5. Трехмерная реконструкция таза, кишечника и мышцы, поднимающей задний проход, в передне-нижней позиции (а) (петли кишечника, вовлеченные в спаечный процесс замещают место отсутствующего леватора слева); с заднелатеральной позиции (б).

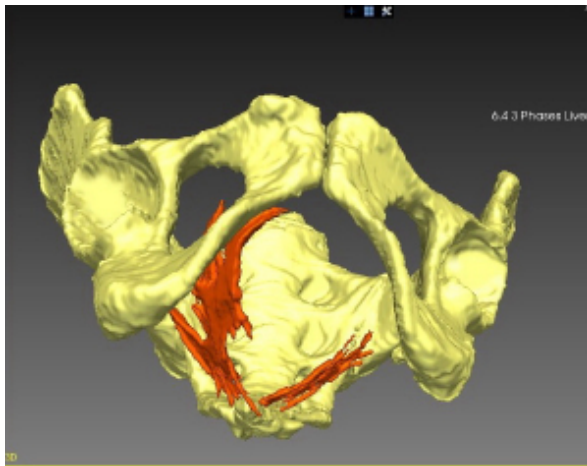


Рисунок 6. Трехмерная реконструкция таза и мышцы, поднимающей задний проход с нижнелатеральной позиции. Виден дефект мышцы слева.

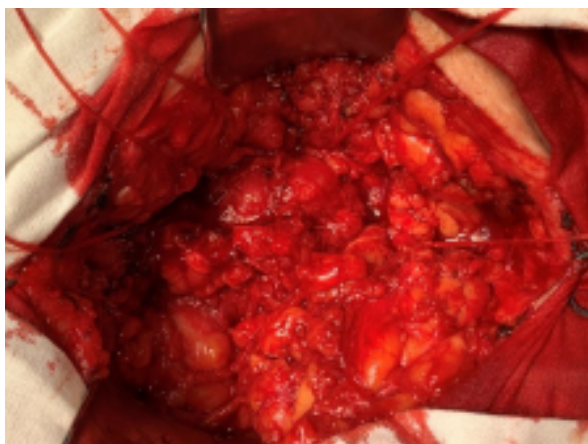
которая истончена. Выполнена герниоперинеотомия. При ревизии оказалось, что прилегающие к грыжевому мешку тонкая кишка на протяжении 15 см интимно спаяна с оболочками грыжевого мешка. Отделение оболочек грыжевого мешка от кишки без повреждения невозможно - спайки «в» типа (рисунок 7). Принято решение о резекции данного участка кишки вместе с оболочками грыжевого мешка. Выполнена мобилизация брыжейки тонкой кишки на расстоянии 20 см. Приводящие и отводящие отделы кишки на зажимах пересечены, ушиты непрерывным швом, погружены в два кисетных шва. Измененный участок кишки резецирован. Наложен межкишечный анастомоз бок в бок двухрядными швами полигликолид, капрон 3.0. Диаметр анастомоза 2,5 см. Ушивание окна в брыжейке тонкой кишки. Петля

кишки с анастомозом погружены в брюшную полость. После этого начато выделение грыжевых ворот, диаметр которых около 10 см. Грыжевые ворота образованы мышцами тазового дна и lig. sacrospinale и lig. sacrotuberale, а также медиальными краями musculus gluteus maximus. Оболочки грыжевого мешка после проверки на гемостаз и инородные тела сшиты между собой. Затем под мышцами и указанными выше связками вшит полипропиленовый протез размером 10x10 см, который фиксирован вначале швами на расстоянии 3 см от края мышц, а затем прикрыт ими. Таким образом, протез установлен в тканях в позиции sublay. Проверка на гемостаз и инородные тела. Дренаж в послеоперационную рану. Матрачные швы, швы на кожу, вакуумная аспирация.

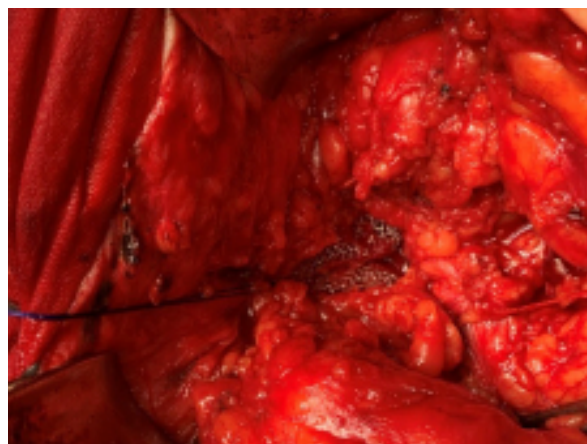
Послеоперационный диагноз: Послеоперационная грыжа промежности после лапароскопической экстирпации прямой кишки по поводу рака в 2019 году, хроническая тонкокишечная непроходимость.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на амбулаторное лечение. При осмотре через 8 месяцев (рисунок 8) рецидива заболевания нет.

Современные технологии визуализации внутренних органов с помощью УЗИ и КТ позволяют своевременно установить диагноз и улучшить результаты лечения. Однако при выполнении операций имеет значение оценка состояния тканей, что особенно важно у пациентов с грыжами. У пациентов с грыжами промежности операции, выполняемые открытым, лапароскопическим роботизированными способами (11,12;13,14), являются сложными в техническом плане, что связано с разрушением мышц тазового дна и образованием грыжевых ворот из рубцовой ткани, исключая



а



б

Рисунок 7. Этапы операции: вскрытие грыжевого мешка, к которому подпаяны петли тонкой кишки (а); подшивание полипропиленового протеза к крестцово-бугорным и крестцово-остистым связкам (б).



Рисунок 8. Пациентка А., вид промежности через 8 месяцев после операции.

возможность пластики местными тканями. Но при использовании протеза необходимо иметь четкое представление о тканях, к которым может быть проведена его фиксация. Оценка способа обработки данных КТ с помощью АПК «Автоплан» показала, что он расширяет возможности визуализации не только грыжи и содержимого в грыжевом мешке, но и позволяет получить информацию об окружающих его тканях (15; 16).

Это дает возможность планирования оперативного вмешательства в условиях измененной топографии, когда одна анатомическая область после удаления одного органа замещается другим. Построение трехмерных моделей позволяет скоординировать объем оперативного вмешательства, спланировать затраты на расходование протеза и эффективно использовать ресурсы собственных тканей пациента для выполнения пластики после грыжесечения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с грыжами промежности разрушение мышц тазового дна и образование грыжевых ворот из рубцовой ткани, исключает возможность пластики местными тканями.
2. Обработки данных КТ с помощью АПК «Автоплан» позволяет визуализировать грыжу, содержимое грыжевого мешка и получить информацию об окружающих его тканях, необходимую для выполнения протезирующей пластики у пациентов с грыжами промежности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sayers A E, Patel R K, Hunter I A. Perineal hernia formation following extralevator abdominoperineal excision. *Colorectal Dis.* 2015 Apr;17 (4):351-5. doi: 10.1111/codi.12843.
2. Латыпов В. Р., Дамбаев Г. Ц., Попов О. С., Вусик А. Н. Результаты тазовой экзентерации у женщин, выполненной по поводу опухолевых поражений и осложнений лучевой терапии. *Онкоурология.* 2015;11(1):55–63.

3. Aboian E., Winter D. C. Perineal Hernia after Proctectomy: Prevalence management. *Diseases of the colon & rectum*. 2006;49(10):1564-1568.
4. Abdul Jabbar A S. Postoperative perineal hernia. *Hernia*. 2002 Dec;6(4):188-90. doi: 10.1007/s10029-002-0079-8.
5. Jensen K. K., Rashid L., Pilsgaard B., Møller P., Wille-Jorgensen P. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-center experience including clinical examination and interview. *Colorectal Dis*. 2014; (16):192-197.
6. Мирошников В. М. Промежность человека: анатомо-эмбриологические и клинические аспекты. Астрахань: АГМА, 2001.
7. Janda S. Biomechanics of the pelvic floor musculature. The Netherlands, 2006.
8. Аббатов Н. Т., Тургунов Е. М., Асанов М. А., Калиева К. Д. Видеолaparоскопическая герниопластика с использованием сетчатого эндопротеза в лечении промежностных грыж. *Медицина и экология*. 2008;4(49): 146-148
9. Доманский Н. А., Семиглазов В.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Самсонов Д.В., Доманский А.А. Результаты использования миопластики для закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;(6):35-40.
10. Беляев В. С., Дыхно Ю. А., Несытых А. А. Пластика тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки: обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;(2): 125-131.
11. Coratti F, Nelli T, Cianchi F. Laparoscopic repair of perineal hernia after abdominoperineal excision of the rectum and anus - a video vignette. *Colorectal Dis*. 2020 May;22(5):591-592. doi: 10.1111/codi.14939.
12. Dahan M, Krief D, Pouget N, Rouzier R. Laparoscopic perineal hernia repair following pelvic exenteration: a case report. *BMC Surg*. 2021 May 18;21(1):245. doi: 10.1186/s12893-021-01237-9.
13. Genovese A, Giuliani G, Formisano G, Salvischiani L, Tribuzi A, Coratti A. Robotic perineal hernia repair with lateral mesh suspension-a video vignette. *Colorectal Dis*. 2022 May;24(5):670. doi: 10.1111/codi.16062
14. Stamatiou D, Dakin A, Khalil H, Raju T, Fernandes R, Bowley D, Karandikar S. Perineal hernia repair using a bone fixation anchoring system for the mesh - a video vignette. *Colorectal Dis*. 2020 Nov;22(11):1806-1807. doi: 10.1111/codi.15243.
15. Moeller T. В. Атлас секционной анатомии 2 том. Изд. второе переработанное. New York. 2011.
16. Колсанов А. В., Чемидронов С. Н. Создание цифровых трехмерных моделей органов и систем человека как элемент изучения клинической анатомии на примере некоторых структур тазового дна. Сборник «Бородинские чтения» (Материалы III Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина). Новосибирск. 2022: 265-271.

REFERENCES

1. Sayers A E, Patel R K, Hunter I A. Perineal hernia formation following extralevator abdominoperineal excision. *Colorectal Dis*. 2015 Apr;17 (4):351-5. doi: 10.1111/codi.12843.
2. Latypov V. R., Dambaev G. T, Popov O. S., Vusik A. N. Results of pelvic exenteration in women performed for tumor lesions and complications of radiation therapy. *Oncourology*. 2015; 11 (1): 55–63 (in Russ).
3. Aboian E., Winter D. C. Perineal Hernia after Proctectomy: Prevalence management. *Diseases of the colon & rectum*. 2006;49(10):1564-1568.
4. Abdul Jabbar A S. Postoperative perineal hernia. *Hernia*. 2002 Dec;6(4):188-90. doi: 10.1007/s10029-002-0079-8.
5. Jensen K. K., Rashid L., Pilsgaard B., Moller P., Wille-Jorgensen P. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-center experience including clinical examination and interview. *Colorectal Dis*. 2014; (16):192-7.
6. Miroshnikov V. M. Human perineum: anatomical, embryological and clinical aspects. Astrakhan: AGMA, 2001. (in Russ).
7. Janda S. Biomechanics of the pelvic floor musculature. The Netherlands, 2006.
8. Abbatov N. T., Turgunov E. M., Asanov M. A., Kalieva K. D. Videolaparoscopic hernioplasty using a mesh endoprosthesis in the treatment of perineal hernia. *Medicine and ecology*. 2008;4(49):146-148. (in Russ).
9. Domansky N. A., Semiglazov V. V., Karachun A. M., Lebedev K. K., Samsonov D. V., Domansky A. A. Results of using myoplasty to close a pelvic floor defect after extralevatory abdominal-perineal extirpation of the rectum. *Siberian Oncological Journal*. 2018;(6):35-40. (in Russ)
10. Belyaev V. S., Dykhno Yu. A, Nesytykh A. A. Pelvic floor plastic surgery after extralevatory abdominal-perineal extirpation of the rectum: literature review. *Siberian Oncological Journal*. 2020;2: 125-131 (in Russ).

11. Coratti F, Nelli T, Cianchi F. Laparoscopic repair of perineal hernia after abdominoperineal excision of the rectum and anus - a video vignette. *Colorectal Dis.* 2020 May;22(5):591-592. doi: 10.1111/codi.14939.
12. Dahan M, Krief D, Pouget N, Rouzier R. Laparoscopic perineal hernia repair following pelvic exenteration: a case report. *BMC Surg.* 2021 May 18;21(1):245. doi: 10.1186/s12893-021-01237-9.
13. Genovese A, Giuliani G, Formisano G, Salvischiani L, Tribuzi A, Coratti A. Robotic perineal hernia repair with lateral mesh suspension-a video vignette. *Colorectal Dis.* 2022 May;24(5):670. doi: 10.1111/codi.16062.
14. Stamatou D, Dakin A, Khalil H, Raju T, Fernandes R, Bowley D, Karandikar S. Perineal hernia repair using a bone fixation anchoring system for the mesh - a video vignette. *Colorectal Dis.* 2020 Nov;22 (11):1806-1807. doi: 10.1111/codi.15243.
15. Moeller T. B. Atlas of section anatomy, v.2. Ed. 2nd. Neww York. 2011.
16. Kolsanov A. V., Chemidronov S. N. Creation of digital three-dimensional models of human organs and systems as an element of clinical anatomy study in some structures of the pelvic floor as sample. Collection «Borodin's readings» (Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference dedicated to the 90th anniversary of Yuri Ivanovich Borodin. Novosibirsk, 2022:265-271. (in Russ).

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА УДАЛЕННЫХ АДЕНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Белоконов В. И.^{1,2}, Пушкин С. Ю.^{1,3}, Галстян Н. Э.^{1,4}, Ковалева З. В.¹, Беззубов А. Р.¹, Селезнева Е. В.²,
Пушкина П. С.⁵

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» 443099, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия

²ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», 443096, ул. Полевая 80, г. Самара, Россия

³ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, ул. Ташкентская 159, г. Самара, Россия

⁴ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №8

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

Для корреспонденции: Белоконов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых, e-mail: belokonev63@yandex.ru

For correspondence: Vladimir I. Belokonev, MD, Professor, Professor of Department of Surgery of children and adults, e-mail: belokonev63@yandex.ru

Information about authors:

Belokonev V. I., <https://orcid.org/0000-0002-4625-6664>

Pushkin S. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>

Kovaleva Z. V., orcid.org/0000-0002-9524-2955

Ryzhkov R. S., <https://orcid.org/0000-0002-1118-7478>

Bezzubov A. R., <https://orcid.org/0000-0003-0429-8791>

Selezneva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-2923-1999>

Pushkina P. S., <https://orcid.org/0000-0001-6262-0895>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить влияние количества удаленных аденом околощитовидных желез (ОЩЖ) на результаты лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ).

Проведен анализ лечения 101 пациента в возрасте от 18 до 80 лет с ХБП и ВГПТ. Мужчин было 37 (36,6%), женщин – 64 (66,4%). У пациентов с ХБП и ВГПТ средние значения паратгормона (иПТГ) составили 1878,50 (1213,75–2973,75) пг/мл, кальция - 2,31±0,50, фосфора - 1,67±0,55. У пациентов с ХБП и ВГПТ придерживались тактики тотальной паратиреоидэктомии без имплантации ткани ОЩЖ. В первой группе у 91 пациента с ХБП и ВГПТ для тотального удаления аденом ОЩЖ проводили ревизию всех возможных зон их расположения. У 91 пациента 1 группы во время операций от 3 до 5 аденом ОЩЖ было удалено у 86 пациентов, от 6 до 8 - у 4, более 8 - у 1 пациентки. В 1 группе рецидив ГПТ наступил у 3 (3,3%) пациентов, которые были оперированы повторно. В группе 2 у 10 пациентов, оперированных из малоинвазивного доступа без широкой ревизии ЩЖ, всего удалено 20 аденом ОЩЖ, рецидив заболевания наступил у 2 (20%). Ключевые показатели оценки эффективности вмешательства у пациентов, оперированных с использованием способа широкой ревизии щитовидной и ОЩЖ (группа 1, основная), по сравнению с пациентами, оперированных из малоинвазивных доступов (группа 2, контрольная), свидетельствуют о клинической значимости полученных результатов и целесообразности применения первого варианта лечения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, техника операций.

EFFECT OF REMOVED PARATHYROID ADENOMAS NUMBER ON THE RESULTS OF TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH AND SECONDARY HY- PERPARATHYROIDISM

Belokonev V. I.^{1,2}, Pushkin S. Yu.^{1,3}, Kovaleva Z. V.¹, Ryzhkov R. S.¹, Bezzubov A. R.¹, Селезнева Е. В., Selezneva E. V.²,
Pushkina P. S.⁵

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Samara, Russia

³V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

⁴ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №8, Samara, Russia

⁵City Clinical Hospital №8, Samara, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

The goal of the study was the evaluation of the effect of removed parathyroid adenomas number on the results of patients' treatment for chronic kidney disease (CKD) and secondary hyperparathyroidism (sHPT).

The analysis of the treatment in 101 patients aged 18 to 80 years with CKD and sHPT was carried out. There were 37 men (36.6%), 64 women (66.4%). In patients with CKD and sHPT, the average values of iPTH were 1878.50 (1213.75–2973.75) pg/ml, calcium 2.31 ± 0.50 , phosphor 1.67 ± 0.55 . In patients with CKD and sHPT, the tactics of total parathyroidectomy without implantation of parathyroid tissue were followed. In the first group, 91 patients with CKD and sHPT were performed revision of all possible zones of parathyroid adenomas location for their total removal. In 91 patients of group 1, during operations, from 3 to 5 SHPT adenomas were removed in 86 patients, from 6 to 8 – in 4, more than 8 – in 1 patient. In group 1, a relapse of HPT occurred in 3 (3.3%) patients who were operated on again. In group 2, in 10 patients operated from minimally invasive access without a wide revision of the thyroid gland, a total of 20 thyroid adenomas were removed, a relapse of the disease occurred in 2 (20%). Key indicators for evaluating the effectiveness of interventions in patients operated using the method of wide revision of the thyroid and parathyroids (group 1, main), compared with patients operated from minimally invasive approaches (group 2, control), indicate the clinical significance of the results obtained and the viability of using the first treatment option.

Keywords: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, surgery.

При терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) наблюдается у 43-90% пациентов. Патогенез ВГПТ изучен, однако отдельные вопросы требуют дальнейшего уточнения для объяснения патологических синдромов, характерных для этого заболевания [1-3]. Для понимания патогенеза мышечной боли, окклюзионных осложнений в артерио-венозных фистулах важное значение имеет оценка влияния гиперкальциемии на морфофункциональные изменения в поперечно-полосатой и гладкой мышечной ткани. Анализ причин летальности у пациентов, находящихся на хроническом диализе, показывает, что наиболее часто они погибают от тромбгеморрагических и гнойно-септических осложнений. Замедлить проявление ВГПТ возможно при соблюдении диеты содержащий фосфор, приемом цинакальцета гидрохлорида и витамина Д. Однако к препаратам развивается резистентность с прогрессированием осложнений, обусловленных ВГПТ [4; 5]. На этом этапе пациентам необходима паратиреоидэктомия (ПТЭ), которая эффективна только при тотальном удалении всех аденом околощитовидных желез, но их верификация как до вмешательства с помощью инструментальных методов, так и во время

операции из-за анатомических особенностей расположения не всегда возможна [6-9]. Паратиреоидэктомия приводит к разрешению паратиреоидной остеодистрофии и снижению риска переломов, к уменьшению боли в костях и суставах, запоров, тошноты и депрессии. Оценка результатов лечения ВГПТ в зависимости от количества удаленных аденом околощитовидных желез (ОЩЖ) имеет важное практическое значение.

Цель исследования – оценить влияние количества удаленных аденом ОЩЖ на результаты лечения пациентов с ХБП и ВГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения 101 пациента в возрасте от 18 до 80 лет с ХБП, получающих в отделениях программный гемодиализ, у которых развился ВГПТ. Мужчин было 37 (36,6%), женщин – 64 (66,4%). Причинами развития ХБП у 40 (38,1%) пациентов был пиелогломерулонефрит, у 20 (19,8%) – кисты почек, у 18 (17,8%) нефросклероз вследствие сахарного диабета, у 10 (9,9%) – врожденные заболевания почек, у 13 (12,8%) – прочие хронические заболевания. Жалобы пациентов с ХБП и ВГПТ показаны в таблице 1.

Таблица 1

Жалобы у пациентов с ХБП и ВГПТ

Жалобы	Число больных n=101	
	абс.	%
1. Слабость	101	100
2. Быстрая утомляемость	56	
3. Боли в мышцах	101	100
4. Боли в костях	101	100
5. Боли в эпигастрии после приема пищи	20	19,8
6. Боли в поясничных областях	25	24,8
7. Бессимптомное течение	8	7,9

Оценку состояния пациентов с ХБП и ВГПТ проводили на основании лабораторных (общего анализа крови, кальция, фосфора, хлора, натрия, калия) и биохимических (общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, АЛАТ, АСАТ, фибриногена, протромбина, иПТГ) показателей, которые проводили на аппарате Abbott с использованием реагентов Abbott в лаборатории СОКБ им. В.Д. Середавина. Предоперационные исследования по определению локализации аденом ОЩЖ включали УЗИ, радиоизотопную сцинтиграфию, по показаниям КТ и МРТ органов шеи.

Контроль эффективности выполненной операции осуществляли путем интраоперационного определения уровня иПТГ [10], который при адекватном вмешательстве снижался в течение 15-20 минут в 2-3 раза по сравнению с исходным уровнем. Для ВГПТ было характерно медленное снижение иПТГ. Если уровень гормона не снижался, то это свидетельствовало о не удалённой аденоме ОЩЖ.

Тактика и техника операций. У пациентов с ХБП и ВГПТ придерживались тактики тотальной паратиреоидэктомии без имплантации ткани ОЩЖ. У пациентов при сочетании ВГПТ с заболеваниями в щитовидной железе (ЩЖ), наиболее часто это был многоузловой эутиреоидный зоб, выполняли тиреоидэктомию с тотальной паратиреоидэктомией. При сложностях выделения аденом ОЩЖ, расположенных в паренхиме ЩЖ, при отсутствии в ней патологии, сочетали тотальную паратиреоидэктомию с резекцией доли ЩЖ. Обоснованность такого подхода подтверждалась морфологическими исследованиями удаленных ЩЖ и аденом ОЩЖ на макро- и микроскопическом уровнях.

Вмешательства выполняли под эндотрахеальным наркозом. Доступ к ЩЖ и аденомам ОЩЖ выполняли по Кохеру по переходной складке шеи выше яремной вырезки грудины. Размер разреза на шее в зависимости от конституционных особенностей пациента равнялся 6-12 см. При повторных вмешательствах использовали доступ по В.И. Разумовскому параллельно кивательным мышцам справа или слева. После выделения долей ЩЖ приступали к поиску аденом ПЩЖ. У нижних полюсов ЩЖ в норме расположены нижние ОЩЖ, обнаружение и удаление их в этих зонах трудностей не вызвало. Сложнее был этап поиска и удаления верхних аденом ОЩЖ. По отношению к трахеопищеводной борозде они располагались как поверхностно, так и в глубине, заходя за боковую и заднюю стенку пищевода. Выделение аденом ОЩЖ из элементов связки Бэрри проводили после пальпации участков, подозрительных на аденому, и осмотра экстраорганного участка нижнего возвратного гортанного нерва на уровне

нижнего полюса щитовидной железы. Считали принципиальным при этом отказ от острого расчленения рыхлых тканей в пищеводно-трахеальной борозде в поперечном направлении, проводя их разделение только с помощью зажима москит. По отношению к нижней щитовидной артерии и вене, к идущим от них веточек, аденомы верхних ОЩЖ располагались вдоль за указанными сосудами, тесно прилегая к возвратному гортанному нерву (ВГН). Стволы нижних щитовидных артерий сохраняли, а их веточки выделяли с помощью зажима москит, после пережатия их пересекали и перевязывали. Электрокоагуляцию не использовали. При обнаружении аденомы ОЩЖ, питающую ее артерию выделяли до сосудистой ножки, которую перевязывали и аденому удаляли. Чтобы исключить раздавливание аденомы ОЩЖ, при ее выделении использовали предложенный одноразовый пинцет [11].

Кроме типичных участков расположения, аденомы ОЩЖ обнаруживали на границе перстневидного и щитовидного хрящей гортани справа и слева, за грудиной в *lig. thyreothymicum*. Для этого связку выделяли, подтягивали к яремной вырезке грудины и проводили ее ревизию. Такой прием был обязательным при поиске аденом ОЩЖ, если их число в типичных местах было меньше четырех, хотя по данным инструментальных методов указаний на их расположение в этой зоне не было.

Если до операции и интраоперационно обнаруживали патологию в ЩЖ, то пациентам выполняли тиреоидэктомию либо субтотальную резекцию ЩЖ. При таких ситуациях проводили мобилизацию связок ЩЖ, перевязывали верхние щитовидные артерии и вены, вены Кохера. После мобилизации связочного аппарата ЩЖ, тиреоидэктомию выполняли единым блоком от боковых поверхностей ЩЖ под контролем хода нижних ВГН. Особенно осторожно манипулировали при выделении долей ЩЖ в области бугорка Цукеркандля, под которым расположена связка Бэрри и на самой связке. После тиреоидэктомии или резекции доли ЩЖ поиск аденом ОЩЖ в значительной степени облегчался. Операцию завершали дренированием раны и послойным ее ушиванием. В зависимости от тяжести состояния больных экстубацию проводили либо по окончании операции, но чаще уже в отделении реанимации по мере окончательного восстановления сознания и самостоятельного дыхания пациенты. Операции, выполненные таким способом, были выполнены пациентам основной (I) группы (n = 91).

С 2018 года при лечении пациентов с ВГПТ стали использовать щадящую технику удаления аденом ОЩЖ. До операции проводили УЗИ ЩЖ и ОЩЖ с разметкой их расположения на коже шеи. Операции выполняли под масочным, реже

под эндотрахеальным наркозом, в сочетании с местной инфильтрационной анестезией кожи. Разрезом до 5 см по передней поверхности шеи в проекции ЩЖ рассекали кожу, подкожную клетчатку, пlectизму. По средней линии проводили мобилизацию претиреоидных мышц без их пересечения. После смещения мышц латерально обнажали доли ЩЖ, боковые вены коагулировали. После этого проводили мобилизацию правой, а затем левой доли без выделения и перевязки сосудов. Затем в пределах возможностей доступа пальпаторно и визуально определяли и удаляли видимые нижние и верхние аденомы ОЩЖ. Полную ревизию ЩЖ и вмешательства на ней не проводили. Рану дренировали двумя резиновыми полосками, а затем послойно ушивали. Пациенты, которым операции были выполнены таким способом, вошли в группу сравнения (II) ($n = 10$).

Обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Для анализа качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при размерности таблицы сопряженности 2 на 2) либо с применением точного метода Фишера. Количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в случае отличного от нормального, скошенного вправо закона распределения в виде медианы и квартилей: $Me (Q1-Q3)$. Для сравнения групп до и после лечения использован парный критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для наглядного представления полученных результатов строили графики типа «усатый ящик». При представлении результатов оценки вмешательств рассчитывали показатели, рекомендованные редакторами журналов Evidence-Based Medicine, ACP Journal Club, принятые в доказательной медицине [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 101 пациента с ХБП и ВГПТ средние значения иПТГ составили 1878,50 (1213,75–2973,75) пг/мл, кальция (Ca) – $2,31 \pm 0,50$, фосфора (P) – $1,67 \pm 0,55$.

В первой группе у 91 пациента с ХБП и ВГПТ для тотального удаления аденом ОЩЖ проводили ревизию всех возможных зон их расположения. Среди них в группе 1а у 71 пациентов с вторичным ВГПТ выявлены узловые образования в ЩЖ, у 5 аденомы располагались в структуре паренхимы ЩЖ, поэтому удаление аденом ОЩЖ сочеталось с тиреоидэктомией. У 7 пациентов поиск аденом ОЩЖ требовал мобилизации долей ЩЖ, что потребовало резекции ЩЖ. В группе 1б у 10 пациентов выполнено изолированное удале-

ние аденом ОЩЖ. Всего у 91 пациента 1 группы во время операций от 3 до 5 аденом ОЩЖ было удалено у 86 пациентов, от 6 до 8 – у 4, более 8 – у 1 пациентки. Во II группе у 10 пациентов с ВГПТ, оперированных без широкой ревизии ЩЖ, всего удалено 20 аденом ОЩЖ.

Сравнение операционных данных с предоперационными исследованиями, направленными на определение наличия аденом ОЩЖ показало, что при УЗИ у 101 пациента подтверждение получено у 96 (95,05%), при радиоизотопной скintiграфии у 101 – у 98 (97,03%), при КТ у 82 – у 70 (85,4%), при МРТ у 37 – у 37 (100%). В то же время имели место расхождения данных по локализации аденом до и во время операций.

Показателями эффективности тактики, направленной на тотальное удаление аденом ОЩЖ, является динамика лабораторных показателей иПТГ, кальция, фосфора, «до» и «после» операции (таблица 2), а также клинических проявлений заболевания – уменьшение болевого синдрома в мышцах и костях, который оценивали по VAS.

Динамика ключевых показателей иПТГ, Ca, P изменений при вторичном гиперпаратиреозе до и после операции представлена графически на рисунке 1.

У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом в I группе снижение иПТГ после операции до $144-0,4$ пг/мл отмечено у 88 (96,7%) пациентов, что клинически сопровождалось улучшением общего состояния, исчезновением и уменьшением болей в костях, суставах и мышцах. При рецидиве ГПТ после выполненных операций болевой синдром в мышцах и костях появлялся вновь.

В I группе рецидив ГПТ наступил у 3 (3,3%) пациентов, они были оперированы повторно. Из них 2 пациента оперированы дважды, одна пациентка – 4 раза. У пациентки было удалено 8 морфологически подтвержденных аденом ОЩЖ, после каждой операции отмечалось временное улучшение в состоянии, но затем клинические проявления ВГПТ рецидивировали.

Из 10 пациентов с ВГПТ во II группе рецидив заболевания наступил у 2 (20%). В связи с рецидивом клиники ВГПТ пациентам предложены повторные операции, от которых к настоящему времени они отказались.

Ключевые показатели эффекта вмешательств у пациентов с ХБП и ВГПТ представлены в таблице 3.

Анализ таблицы 3 показывает, что у пациентов при выполнении расширенной ревизии ЩЖ и ОЩЖ по сравнению с пациентами, оперированных малоинвазивными способами рецидивы заболевания наблюдаются реже: 3,3% и 20% соответственно. Снижение абсолютного риска равно 83,5% при доверительном интервале 43-75%. Это

Динамика лабораторных показателей у пациентов с ХБП и ВГПТ до и после операции

Показатели	До операции	После операции	p
Возраст†	52,27±13,56	52,27±13,56	1,000
Общий белок†	67,53±8,76	61,95±3,04	0,171
Глюкоза†	6,78±2,70	4,10±0,73	0,007
Мочевина†	19,76±9,20	17,76±16,31	0,128
Креатинин†	679,12±311,29	439,63±292,93	0,076
АЛАТ^	18,40 (9,80–24,50)	10,60 (6,65–33,15)	0,720
АСАТ^	15,30 (13,18–26,18)	15,95 (12,73–22,55)	0,850
Фибриноген†	3,46±1,17	5,17±3,27	0,564
Протромбин†	75,56±14,38	64,30±4,16	0,116
Хлор†	101,75±6,12	108,80±0,72	0,060
Натрий†	139,11±5,57	152,22±25,53	0,183
Калий†	4,79±1,13	4,66±0,84	0,799

Примечания: † описательные статистики в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD); ^ в виде медианы и квартилей: Me (Q1-Q3)

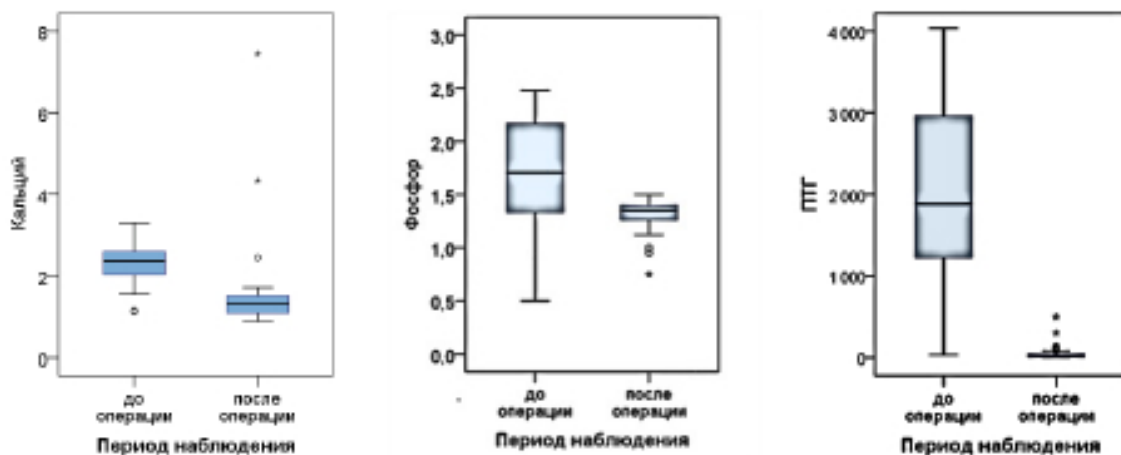


Рис. 1. Динамика ключевых показателей (iPTH, Ca, P) изменений при ВГПТ перед и после операции.

означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) с использованием предлагаемых нами вмешательств равно 2 (ДИ 1-2). Снижение относительного риска - 98% при ДИ 95%. Значения более 50% характеризует клинически значимый эффект. Отношение шансов 0,136 при ДИ 0,001-0,06 свидетельствует, что риск возникновения рецидива заболевания значительно меньше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность лечения пациентов с ХБП и ВГПТ обусловлена тем, что при показаниях к выполнению операции возможности предоперационной диагностики расположения аденом ОЩЖ ограничены [13-15]. При всех известных методах

обследования пациентов ложноположительные результаты могут быть обусловлены лимфатическими узлами, доброкачественными и злокачественными новообразованиями в ЩЖ, эктопическим расположением аденом ОЩЖ в паренхиме ЩЖ и средостении. Так, сцинтиграфия с меченым Tc-99m из-за более длительного накопления радионуклида в гиперцеллюлярной ткани ОЩЖ по сравнению с тканью ЩЖ является диагностическим методом для обнаружения аденом ОЩЖ с чувствительностью >80%. При сцинтиграфии с технецием, дополненной УЗИ шеи, чувствительность метода достигает более 75%. КТ и МРТ – менее чувствительны, чем сцинтиграфия, но их выполнение позволяет определить локализацию

Таблица 3

Ключевые показатели эффектов вмешательств у пациентов с ХБН и ВГПТ

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР % 95% ДИ	САР % 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^2	P
Рецидив								
1 и 2 группы	3,3	20	83,5	17,7	0,06	0,136	0,07	p=0,0001

Примечание. ЧИЛ – частота исходов в основной группе лечения $A / (A + B)$; ЧИК – частота исходов в группе сравнения $C / (C + D)$, СОР – снижение относительного риска (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК. (значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту, от 25 до 50% - очень часто соответствуют клинически значимому эффекту), ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции с вероятностью в 95%, САР – снижение абсолютного риска: ЧИЛ-ЧИК, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного: $1 / САР$; ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения $(A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению. ОШ равное 1, означает отсутствие эффекта от примененного метода лечения.

крупных желез, расположенных в средостении и параазофагеально.

Предоперационные исследования по определению локализации аденом ОЩЖ позволило хирургам уменьшить размер операционного поля и дало возможность проводить операции под местной анестезией. Минимально инвазивные методики включают операции из одно-сторонних и локальных шейных доступов с радионавигацией, эндоскопические доступы с видеоподдержкой. В то же время можно ли выполнить у пациентов с ВГПТ тотальную паратиреоидэктомию, которая купирует клинические проявления осложнения [16-18], через локальные доступы без широкой ревизии ЩЖ и ОЩЖ остается не решенным вопросом.

Лечение 101 пациента с ХБП и ВГПТ показало, что ни один из использованных методов диагностики не позволил до операции определить точную локализацию аденом ОЩЖ. Поэтому практически только ревизия всех возможных участков их расположения позволила приблизить возможность выполнения тотальной паратиреоидэктомии. Нами анализировались два технических подхода выполнения таких операций с использованием широкой ревизии ЩЖ и ОЩЖ и способа, при котором для удаления аденом ОЩЖ, установленных при УЗИ, применялись малоинвазивные доступы. Сравнительная оценка показала, что при широкой ревизии ЩЖ и ОЩЖ рецидивы заболевания развились у 3,3% пациентов, тогда как при удалении аденом из малоинвазивных доступов частота рецидивов составила 20%. Пациентам с рецидивами для купирования ВГПТ показана повторная операция, риск которой повы-

шается из-за возможности повреждений нижних ВГН.

ВЫВОДЫ

1. При ВГПТ показанием к оперативному лечению являются клинические проявления, повышение уровня сывороточного иПТГ, выявление аденом ОЩЖ при УЗИ, КТ и радиоизотопной скинтиграфии.

2. Предоперационные возможности инструментальных методов по определению расположения аденом ОЩЖ ограничены, поэтому основным способом их визуализации для выполнения тотальной паратиреоидэктомии во время операции остается широкая ревизия ЩЖ и возможных зон расположения ОЩЖ.

3. Применение малоинвазивных технологий при лечении пациентов с ХБП и ВГПТ возможно в специализированных центрах, имеющих необходимое диагностическое оборудование и техническое оснащение для выполнения оперативных вмешательств таким способом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Щеголев А.А., Филипцев П.Я., Ларин А.А., Пяшин В.В., Сокольский А. С., Коган М. А., Голованова Н. Б., Когут О. Б., Хитрова Е. Н. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечебное дело. 2009;(2):75-79.
- Заривчатский М. Ф., Денисов С. А., Дильман А. Б., Блинов С. А. Диагностика и лечение

вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе: Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 2015; 10: 412-414.

3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

4. Романчишен А. Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. С.-Петербург, РФ: Феникс; 2014.

5. Westerdahl J., Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246:976-981.

6. Полухина Е. В., Глазун Л. О., Канин Е. С. Роль ультразвукового исследования в оценке состояния паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014;(5):35-50.

7. 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.

8. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:875.

9. Rodgers S. E., Hunter G. J., Hamberg L. M., Schellingerhout D., Doherty D. B., Ayers G. D., Shapiro S. E., Edeiken B. S., Truong M. T., Evans D. B., Lee J. E., Perrier N.D. Improved pre-operative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* 2006;140:932-940; discussion 40-41. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.028

10. Кузнецов Н. С., Ким И. В., Кузнецов С. Н. Интраоперационное определение паратормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Эндокринная хирургия.* 2011;(2):18-25.

11. Патент на полезную модель RU №197746 U1 МПК А61В 17/00 (2006.01) Российская Федерация Пинцет для работы с паренхиматозными органами и тканями [текст]/ Белоконев В. И., Галстян Н. Э., Слободин А. В., Беззубов А. Р. №2019137691, заявл. 21.11.2019, опубл. 26.05.2020 Бюл. №15.

12. Котельников Г. П., Шпигель А. С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. – 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР–Медиа. 2012.

13. Егшатын Л. В., Артемова А. М., Паша П. С. Оценка возможностей дооперационной сцинтиграфии и ультразвуковой диагностики в визу-

ализации околощитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Нефрология и диализ.* 2012; 14(3):174-180.

14. Liu M. E., Qiu N. C., Zha S. L., Liu M. E., Du Z.P., Wang Q., Chen Q., Cen X. X., Jiang Y. Luo Q., Shan C. X., Qiu M. To assess the effects of para-thyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyper-parathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis& Int J Surg. 2017;44:353-362. doi: 10.1016/j.ijso.2017.06.029

15. Dulfer R. R., Franssen G. J. H., Hesselink D. A., Hoorn E. J., van Eijck C. H. J., van Ginhoven T. M. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104:804-813. doi: 10.1002/bjs.10554

16. Ильичева Е. А., Жаркая А. В., Махутов В. Н., Рожанская Е. В., Булгатов Д. А., Папешина С. А. Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016;4(100):29-35.

17. Ильичева Е. А., Булгатов Д. А., Рой Т. А., Лебедева Д. В. Изменение качества жизни после хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. *Новости хирургии.* 2021;29(6): 654- 667. doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.654

18. Гайсина Л. Р., Вахитова Р. Ш., Самигуллина А. И., Абакумова А. А. Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП. *Практическая медицина.* 2022;20(1):120-122. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122

REFERENCES

1. Shchegolev A. A., Filiptsev P. Ya., Larin A. A., Pyashin V. V., Sokolsky A. S., Kogan M. A., Golovanova N. B., Kogut O. B., Khitrova E. N. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Medical business.* 2009;(2):75-79. (In Russ.)

2. Zarivchatsky M. F., Denisov S. A., Dilman A. B., Blinov S. A. Diagnosis and treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing program hemodialysis: Topical issues of transfusiology and clinical medicine. 2015;10: 412-414. (In Russ.)

3. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

4. Romanchishen A. F. Emergencies in thyroid and parathyroid surgery. St. Petersburg, RF: Phoenix; 2014. (In Russ.)

5. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246:976-981.
6. Polukhina E. V., Glazun L. O., Kanin E. S. The role of ultrasound in assessing the state of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2014;(5):35-50. (In Russ.)
7. Chernykh A. V., Mamleev Yu. V., Cherednikov E. F., Shevtsov A. N., Golovanov D. N. New data on surgical anatomy of the parathyroid glands. *Surgery news.* 2016; 24(1): 26-31. (In Russ.)
8. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:875.
9. Rodgers S. E., Hunter G. J., Hamberg L. M., Schellingerhout D., Doherty D. B., Ayers G. D., Shapiro S. E., Edeiken B. S., Truong M. T., Evans D. B., Lee J. E., Perrier N.D. Improved pre-operative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* 2006;140:932- 940; discussion 40-41. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.028
10. Kuznetsov N. S., Kim I. V., Kuznetsov S. N. Intraoperative determination of parathyroid hormone in the strategy of surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocrine surgery.* 2011;(2):18–25. (In Russ.)
11. Utility patent RU No.197746 U1 IPC A61B 17/00 (2006.01) Russian Federation. Forceps for working with parenchymal organs and tissues [text]/ Belokonev V. I., Galstyan N. E., Slobodin A. V., Bezzubov A. R. No.2019137691, application 21.11.2019, publ. 26.05.2020. Bulletin No. 15. (In Russ.)
12. Kotelnikov G. P., Shpigel A. S. Evidence-based medicine. Scientifically based medical practice: a monograph. 2nd ed., revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media. 2012. (In Russ.)
13. Egshatyan L. V., Artemova A. M., Pasha P. S. Evaluation of the possibilities of preoperative scintigraphy and ultrasound diagnostics in the visualization of the parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism receiving renal replacement therapy with programmed hemodialysis. *Nephrology and dialysis.* 2012; 14(3):174-180. (In Russ.)
14. Liu M. E., Qiu N. C., Zha S. L., Liu M. E., Du Z.P., Wang Q., Chen Q., Cen X. X., Jiang Y. Luo Q., Shan C. X., Qiu M. To assess the effects of para-thyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyper-parathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis& Int J Surg. 2017;44:353-362. doi: 10.1016/j.ijso.2017.06.029
15. Dulfer R. R., Franssen G. J. H., Hesselink D. A., Hoorn E. J., van Eijck C. H. J., van Ginhoven T. M. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104:804-813. doi: 10.1002/bjs.10554
16. Ilyicheva E. A., Zharkaya A. V., Makhutov V. N., Rozhanskaya E. V., Bulatov D. A., Lapshina S. A. Experience of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Bulletin of the VSNC SB RAMS.* 2016;4(100):29-35. (In Russ.)
17. Ilyicheva E. A., Bulgakov D. A., Roy T. A., Lebedeva D. V. Changes in the quality of life after surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis. *Surgery news.* 2021;29(6): 654- 667. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.654
18. Gaysina L. R., Vakhitova R. S., Samigullina A. I., Abakumova A. A. Secondary hyperparathyroidism in CKD. *Practical medicine.* 2022;20(1):120-122. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Мазур Н. Н., Бондаренко Е. В.

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

Для корреспонденции: Белошицкий Михаил Евгеньевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, e-mail: mbelosh1@mail.ru

For correspondence: Mikhail Ye. Beloshitsky, MD, Senior research worker of the Department of Endocrine Surgery, e-mail: mbelosh1@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

Бондаренко Е. В., <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

РЕЗЮМЕ

Цель – проанализировать диагностические проблемы и роль хирургического вмешательства при метастатических поражениях щитовидной железы.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы 1939 пациентов, которым за последние 10 лет проведено хирургическое лечение по поводу различных злокачественных новообразований щитовидной железы. Только в 5 (0,26%) случаях по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований были диагностированы метастазы в щитовидную железу. Метастазы рака ротоглотки верифицированы у 2 больных, рака почки – у 1, рак легкого – у 1, рака молочной железы – у 1. У 4 пациентов метастатические опухоли щитовидной железы были синхронными, у 1 – метасинхронными, у 3 – множественными, у 2 – изолированными. Результаты. По результатам клинического обследования верифицировать метастатические опухоли щитовидной железы ни в одном случае не удалось. У 3 диагностирована злокачественная опухоль щитовидной железы неуточненного гистогенеза с метастатическим поражением лимфатических узлов различных групп, инвазивным ростом (у 2) и наличием отдаленных гематогенных метастазов (у 2); у 1 – фолликулярная неоплазия щитовидной железы; у 1 – многоузловой токсический зоб. Радикальное хирургическое лечение проведено у 3 пациентов. У 2 выполнена стандартная тиреоидэктомия, у 1 – расширенная с резекцией кивательной мышцы и внутренней яремной вены. У 2 пациентов с распространенным опухолевым процессом с целью верификации диагноза ограничили открытой биопсией опухоли. Двое пациентов умерли от прогрессирования опухолевого процесса через 3 и 4 месяца соответственно, трое живы по настоящее время, срок наблюдения составляет от 7 месяцев до 5 лет. Заключение. Предоперационная диагностика метастатических опухолей щитовидной железы крайне затруднительна, так как они либо имитируют первичную злокачественную опухоль, либо маскируются за длительно существующими доброкачественными узловыми образованиями. Проведение радикальной тиреоидэктомии целесообразно при изолированном характере метастатического поражения щитовидной железы. Открытая биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием позволяет верифицировать метастатические опухоли щитовидной железы и оптимизировать дальнейшую тактику лечения.

Ключевые слова: метастазы; щитовидная железа; тиреоидэктомия; открытая биопсия; иммуногистохимическое исследование.

THYROID METASTASES: FEATURES OF DIAGNOSIS AND SURGERY

Beloshitsky M. E., Britvin T. A., Mazur N. N., Bondarenko E. V.

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

SUMMARY

Goal. To analyze diagnostic problems and the role of surgical intervention in metastatic thyroid lesions. Material and methods. A retrospective analysis was made of 1939 patients who had undergone surgical treatment for various malignant neoplasms of the thyroid gland over the past 10 years. Only in 5 (0.26%) cases, according to the results of histological and immunohistochemical studies, thyroid metastases were diagnosed. Oropharyngeal cancer metastases were verified in 2 patients, kidney cancer – in 1, lung cancer – in 1, breast cancer – in 1. Metastatic tumors were synchronous in 4 patients, metachronous in 1, multiple in 3, isolated in 2. Results. According to the results of a clinical examination, it was not possible to verify metastasis to the thyroid gland in any case. 3 patients were diagnosed with a malignant thyroid tumor of unclear histogenesis with metastatic lesion of lymph nodes of various groups, invasive growth (2) and the presence of distant hematogenous metastases (2); 1 – follicular neoplasia of the thyroid gland; 1 – multi-node toxic goiter. Radical surgical treatment was performed in 3 patients. In 2 patients, a standard thyroidectomy was performed, in 1 — an extended thyroidectomy with resection of the sternocleidomastoid muscle and the internal jugular vein. In 2 patients with a widespread tumor process,

an open tumor biopsy was limited in order to verify the diagnosis. Two patients died from the progression of the tumor process after 3 and 4 months, respectively, three are still alive, the follow-up period is from 7 months to 5 years. Conclusion. Preoperative diagnosis of thyroid metastases is extremely difficult, since they either mimic a primary malignant tumor, or are masked behind long-existing benign nodular formations. Radical thyroidectomy is advisable in case of an isolated nature of metastatic thyroid lesion.

An open biopsy followed by immunohistochemical examination allows verifying thyroid metastases and optimizing further treatment.

Key words: metastases; thyroid gland; thyroidectomy; open biopsy; immunohistochemical examination.

Метастатические опухоли щитовидной железы (МОЩЖ) встречаются редко и составляют по данным различных авторов от 0,1 до 2,0% среди всех злокачественных новообразований щитовидной железы. Наиболее часто встречаются метастазы рака почки, легких, желудочно-кишечного тракта, молочной железы [1; 2]. Диагностика метастазов в щитовидную железу на дооперационном этапе может представлять серьезную проблему, особенно когда первичная опухоль не выявлена, что приводит к неправильной интерпретации злокачественного новообразования не как метастатического, а как первичного рака щитовидной железы [2-4].

Цель работы – изучить возможности диагностики, а также роль хирургического вмешательства с целью оптимизации тактики лечения пациентов с верифицированными МОЩЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы клинические случаи, в которых выполнено хирургическое лечение по поводу злокачественных новообразований ЩЖ в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского за период с 2011 по 2021 гг. Выбранная группа составила 1939 пациентов, среди которых только у 5 (4 женщины, 1 мужчины) выявили МОЩЖ (0,26%). Средний возраст на момент установки диагноза метастазирование в ЩЖ составлял 62 года (диапазон 46-71 лет). У 4 больных МОЩЖ были синхронными, у 1 – метакронными, при этом продолжительность безрецидивного периода после удаления первичной опухоли составила 18 месяцев (выполнена мастэктомия по поводу карциномы правой молочной железы). У 3-х метастазы были множественными, у 2-х – изолированными (на момент диагностики локализовались только в ЩЖ).

Предоперационное обследование пациентов с новообразованиями ЩЖ осуществлялось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Оценка данных УЗИ и цитологического исследования биоптатов узловых образований ЩЖ проводилась согласно классификации TI-RADS и Bethesda.

Патологоанатомический диагноз основывался на макроскопической характеристике удаленных

опухолей, данных микроскопического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Метастазы рака ротоглотки верифицированы у 2 больных, рака почки – у 1, рак легкого – у 1, рака молочной железы – у 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными жалобами при поступлении в стационар являлись: у 4 пациентов наличие опухолевидного образования на шеи больших размеров (у одного имелось изъязвление кожи в центре опухоли с серозно-геморрагическим отделяемым); у 2 - одышка, осиплость голоса (зафиксирован односторонний парез гортани); у 1 - дисфагия; у 3 – общая слабость, похудание. У 2 пациентов ранее (около 5 лет назад) был диагностирован узловой нетоксический зоб, по поводу которого они наблюдались амбулаторно, у 3 - узловые образования в ЩЖ выявлены впервые. Также в анамнезе у 2 пациентов имелась онкопатология (рак молочной железы и мочевого пузыря) по поводу которой они были оперированы 18 и 24 месяца назад соответственно.

В рамках предоперационного обследования всем пациентам выполнялось УЗИ ЩЖ с оценкой узловых образований по TI-RADS. У 2 пациентов визуализировались гипоэхогенные узловые образования больших размеров (8 и 11 см в диаметре), неоднородной структуры, с нечеткими контурами, с признаками инвазии у одного в грудиноключично-сосцевидную мышцу и внутреннюю яремную вену, у другого в грудинно-щитовидные мышцы, трахею, пищевод (TI-RADS 5). В обоих наблюдениях выявлялись лимфатические узлы с нарушенной дифференцировкой на кору-синус III и IV, Vb, VI групп соответственно, расцененные как метастатические.

У 3 пациентов выявлялись множественные гипо- или средней эхогенности узловые образования от 1 до 4 см в диаметре, с четкими контурами, неоднородной структуры, в капсуле, без экстрапериоидного распространения (TI-RADS 3,4). В одном из этих наблюдений визуализировались множественные лимфатические узлы с нарушенной дифференцировкой III, IV, V, VI групп.

Рентгенконтрастная компьютерная томография (РКТ) шеи и грудной клетки с контрастированием выполнена 2 пациентам с предполагаемой

злокачественной опухоли ЩЖ с целью выявления местной распространенности опухолевого процесса, отдаленных и регионарных метастазов. По данным РКТ в обоих случаях подтверждено прорастание опухоли в вышеописанные при УЗИ структуры (в одном из них с наличием опухолевого стеноза трахеи и пищевода), метастазирование в регионарные лимфатические узлы шеи. Кроме этого в одном наблюдении диагностированы метастатическое поражение лимфоузлов средостения и множественные метастазы в легкие.

Одному пациенту выполнена ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в связи с наличием в анамнезе онкопатологии (рак мочевого пузыря) и подозрением на прогрессирование опухолевого процесса. При исследовании в обеих долях ЩЖ выявлены узловые образования до 3 см в диаметре с гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП), SUVmax 3,8; увеличенные до 2,0 см яремные, глубокие шейные, надключичные лимфатические узлы, лимфоузлы средостения, корней легких, брюшной полости и забрюшинного пространства с гиперфиксацией РФП (SUVmax 5,3), метаболически активный очаг в легком до 1,5 см в диаметре (SUVmax 3,6), образования надпочечников (SUVmax 2,9). Ситуация была расценена как диссеминированный опухолевый процесс без явного первичного очага.

Предоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия узлов ЩЖ проведена всем пациентам, у некоторых неоднократно (см. таблицу 1).

По результатам гормонального обследования 4 пациента находились в эутиреоидном состоянии: уровни ТТГ, $T_{3\text{св}}$ и $T_{4\text{св}}$ были в пределах референсных значений. Лишь в одном случае наблюдался тиреотоксикоз средней степени тяжести, компенсированный приемом 5 мг тиамазола в сутки. Уровень кальцитонина во всех наблюдениях был менее 2 пг/мл.

Таким образом, по результатам клинического обследования у 3 диагностирована злокачественная опухоль ЩЖ неуточненного гистогенеза с метастатическим поражением лимфатических узлов различных групп, инвазивным ростом (у 2) и наличием отдаленных гематогенных метастазов (у 2); у 1 – фолликулярная неоплазия ЩЖ на фоне многоузловой нетоксического зоба 2 ст.; у 1 – многоузловой токсический зоб 1 ст.

Радикальное хирургическое лечение проведено у 3 пациентов. У 2 пациентов, у которых предполагались фолликулярная неоплазия и многоузловой токсический зоб, выполнена стандартная тиреоидэктомия. У 1 больного со злокачественным новообразованием неясного гистогенеза произведена расширенная тиреоидэктомия с резекцией кивательной мышцы и внутренней яремной вены. В этом случае решение о проведении услов-

но радикальной операции, несмотря на наличие отдаленных метастазов в легкие, было принято в связи с клиническими признаками распада опухоли и угрозой развития кровотечения.

У 2 пациентов с предполагаемыми злокачественными новообразованиями ЩЖ проведение радикальной операции признано нецелесообразным в связи с распространенностью опухолевого процесса. В этих наблюдениях с целью верификации диагноза выполнена открытая биопсия опухоли, дополненная в одном случае наложением трахео- и гастростомы в связи с опухолевым стенозом. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без существенных осложнений. Результаты гистологического и ИГХ исследования представлены в таблице 1.

После верификации диагноза из 4 пациентов с синхронными МОЩЖ, у 1 после дообследования выявлена опухоль почки (через 1,5 месяца после тиреоидэктомии в урологическом отделении МОНИКИ произведена нефрэктомия), у 2 с плоскоклеточным раком ротоглотки проведены курсы лучевой и полихимиотерапии (ПХТ), у 1 с раком легкого ограничили симптоматической терапией в связи с распространенностью опухолевого процесса. У пациентки с метакронным изолированным метастазом рака молочной железы проведена ПХТ.

Двое пациентов (с раком легкого и ротоглотки) умерли от прогрессирования опухолевого процесса через 3 и 4 месяца соответственно. У одного операция на ЩЖ была ограничена открытой биопсией, у другого произведена условно радикальная расширенная тиреоидэктомия. Трое пациентов живы по настоящее время, срок наблюдения составляет от 7 месяцев до 5 лет. У 2 из них выполнена тиреоидэктомия, у 1 – открытая биопсия опухоли ЩЖ.

Обсуждение полученных результатов

Несмотря на рост заболеваемости первичным раком ЩЖ, связанным, по-видимому, с усовершенствованием диагностических возможностей, метастазы в ЩЖ остаются редкой онкопатологией. Сообщается, что распространенность МОЩЖ может составлять до 2% всех злокачественных опухолей ЩЖ [1; 2; 5; 6]. Этот показатель, скорее всего, является несколько завышенным, так как в эту группу были включены пациенты с лимфомой, саркомой, первичным плоскоклеточным раком ЩЖ. В 2017 году Zhang и соавт. сообщили, что МОЩЖ диагностированы только в 0,3% из всех злокачественных новообразований ЩЖ, и эти данные согласуются с нашими результатами (0,26%) [4].

Обзор литературы показал, что почки являются наиболее частой первичной опухолевой локализацией, на которые приходится до 40% всех

Таблица 1

Результаты цитологического, гистологического и ИГХ исследований метастатических опухолей ЩЖ

Цитологическое исследование	Гистологическое исследование	ИГХ исследование	Заключительный диагноз
Bethesda I категории (неинформативна)	Плоскоклеточный рак	Экспрессия цитокератина 19, p63, Ki67 более 52% - плоскоклеточный рак	метастаз плоскоклеточного рака ротоглотки
Bethesda II категории (доброкачественный процесс)	Коллоидный зоб с участками светлоклеточных очагов неясного гистогенеза	экспрессия цитокератина широкого спектра (AE1/AE3), AMACR – светлоклеточного почечно-клеточного рака почки	метастаз рака почки
Bethesda IV категории (фолликулярная опухоль)	Папиллярный рак щитовидной железы?	Экспрессия маммаглобина, GATA-3 – карцинома молочной железы	метастаз рака молочной железы
Bethesda V категории (предположительно злокач. опухоль)	Плоскоклеточный рак	Экспрессия цитокератина 19, p63, Ki67 более 52% - плоскоклеточный рак	метастаз плоскоклеточного рака ротоглотки
Bethesda VI категории (злокач. опухоль)	Низкодифференцированная карцинома	Экспрессия TTF-1, CK (AE1/AE3), CK7, EMA – рак легкого	метастаз рака легкого

случаев МОЩЖ [7]. В нашем исследовании наиболее распространенным гистотипом метастазов в ЩЖ явился плоскоклеточный рак ротоглотки, хотя в одном случае метастаз рака почки тоже присутствовал. Однако, незначительное число наблюдений не позволяет сделать каких-либо выводов. Считается, что путь распространения опухолей пищевода, гортани и глотки в ЩЖ – контактное проникновение, опухолей молочной железы и легкого – ретроградный лимфатический, опухолей почек и мочевого тракта – гематогенный. Плоскоклеточный рак области головы и шеи является редкой первичной опухолью и может быть примером прямого распространения и метастазирования в ЩЖ [8].

В 2012 году Chung и соавт. ретроспективно рассмотрели 170 сообщений, в которых анализировались, как функционировала ЩЖ при метастатическом поражении. Установлено, что большинство пациентов находилось в эутиреоидном состоянии (87,6%) [9]. Наличие у пациента тиреотоксикоза, скорее связывалось, с выбросом в кровь гормонов ЩЖ в результате повреждения ткани опухолевым процессом. В нашем наблюдении у пациентки, оперированной по поводу многоузлового токсического зоба, тиреотоксикоз развился лишь через 4 года после выявления узловых

образований в ЩЖ и скорее всего, был связан с ее метастатическим поражением (рак почки).

Ряд исследований подтверждают, что многоузловой зоб или аутоиммунный тиреоидит могут индуцировать имплантацию опухолевых клеток в ЩЖ из других органов [5]. Эта гипотеза основана на том, что патологически измененные ЩЖ со сниженным кровотоком и более низкими концентрациями йода должны быть более восприимчивы к метастазам [2; 5]. В ряде исследований Heffess и соавт. показали, что у 42% пациентов с МОЩЖ ранее был диагностирован узловой зоб или тиреоидит [3]. В наших наблюдениях у 2 (40%) длительное время существовал многоузловой нетоксический зоб, что является косвенным подтверждением данной теории.

Топическая диагностика метастазов в ЩЖ основывается на результатах УЗИ, РКТ, ПЭТ-КТ, которые в большинстве случаев позволяют заподозрить злокачественный характер новообразования в ЩЖ и оценить распространенность опухолевого процесса, но ответить на вопрос о первичном или вторичном поражении ЩЖ они не могут. В нашем исследовании у 3 пациентов выявляемые новообразования в ЩЖ расценивались как злокачественные, но их метастатический характер не был заподозрен.

Тонкоигольная аспирационная биопсия, казалась бы, должна существенно помочь в верификации МОЩЖ, но это не так. Большинство ученых считают, что цитологический диагноз может быть неверен от 25% до 70% случаев метастазов в щитовидную железу [6; 7]. Основными причинами сложности цитологической диагностики являются наличие у ряда пациентов сопутствующей патологии ЩЖ, некроз и распад опухоли не позволяющий получить достаточное количество клеточных элементов, невозможность по цитологическим характеристикам достоверно верифицировать ряд злокачественных опухолей (например, светлоклеточный рак почки). В нашем исследовании лишь у двух пациентов по результатам ТАБ был диагностирован злокачественный характер новообразования ЩЖ без уточнения его гистогенеза.

Гистологическое исследование лишь в 2 случаях с метастазом плоскоклеточного рака позволило правильно установить гистогенез опухоли. В остальных наблюдениях гистологическое заключение носило лишь предположительный характер и требовало уточнений. Сложности гистологической верификации МОЩЖ также отмечается в ряде исследований [3;8;10].

ИГХ исследование в настоящее время является основным методом, позволяющим верифицировать МОЩЖ [1; 7; 11]. Для дифференциальной диагностики первичных опухолей ЩЖ от метастазов была использована иммуногистохимическая панель. Первый этап исследования включал маркеры первичных опухолей ЩЖ. Во всех случаях экспрессии тиреоглобулина, ТТФ-1, кальцитонина не выявлено, что позволило исключить тиреогенный характер опухоли. На втором этапе использовалась расширенная панель, специфическая для раков нетиреоидного происхождения. Выявленная экспрессия ряда ИГХ-маркеров и их комбинация позволила во всех 5 наблюдениях установить истинный характер опухолевого поражения ЩЖ.

Четко сформулированных рекомендаций по объему оперативного лечения МОЩЖ в доступной нам литературе не обнаружено. Как правило, основной акцент делается на лечение первичного очага, если его удастся диагностировать, и лишь потом на метастатическое поражение. Зачастую, как и в наших наблюдениях, выявляемые новообразования в ЩЖ изначально расцениваются как первичные злокачественные, либо как доброкачественные, требующие оперативного лечения по неонкологическим показаниям. В этих случаях установленный по результатам гистологического и ИГХ исследований окончательный диагноз становился полной неожиданностью для клинициста, как это было в двух наших наблюдениях с метастазами в ЩЖ рака почки и молочной же-

лезы, в которых тиреоидэктомия производилась по поводу многоузлового токсического зоба и фолликулярной неоплазии. Диагностированная синхронная МОЩЖ (рак почки) позволила в результате дообследования пациентки выявить первичную опухоль и вторым этапом успешно произвести нефрэктомию.

Большинство авторов сходятся во мнении, что, если удастся диагностировать МОЩЖ на дооперационном этапе обследования, показанием к проведению тиреоидэктомии является изолированный характер метастатического поражения при условии радикального удаления первичной опухоли. Условно радикальные и циторедуктивные операции при МОЩЖ показаны при угрозе распада опухоли с развитием кровотечения, либо нарастающем опухолевом стенозе трахеи, требующем наложения трахеостомы. В случаях неоперабельной МОЩЖ и/или диссеминации опухолевого процесса целесообразно ограничиться открытой биопсией с целью верификации диагноза для проведения в дальнейшем лучевой, ПХТ или таргетной терапии [1; 3; 11; 12].

Данные литературы в отношении исходов метастазирования в ЩЖ сильно разнятся. Сообщаемая медиана общей выживаемости варьирует от 12 до 34 месяцев, 5-летняя общая выживаемость от 31% до 51%. Наиболее хорошие результаты получены у пациентов с солитарным метастазом в ЩЖ, которым была выполнена тиреоидэктомия [5; 11; 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с узловыми образованиями ЩЖ при наличии в анамнезе онкопатологии необходимо исключить ее вторичное поражение, а также другие возможные метастазы путем расширения диагностической программы, включающей ПЭТ-КТ всего тела.

Предоперационная диагностика МОЩЖ крайне затруднительна, так как они либо имитируют первичную злокачественную опухоль, либо маскируются за длительно существующими доброкачественными узловыми образованиями.

Проведение радикальной тиреоидэктомии целесообразно при изолированном характере метастатического поражения ЩЖ.

При обнаружении других метастазов показаниями для проведения операции на щитовидной железе являются декомпрессия трахеи или угроза распада опухоли с развитием массивного кровотечения.

В случаях невозможности проведения радикальной операции открытая биопсия с последующим ИГХ исследованием позволяет верифицировать МОЩЖ и оптимизировать дальнейшую тактику лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Straccia P., Mosseri C., Brunelli C., Rossi E. D., Lombardi C. P., Pontecorvi A., Fadda G. Diagnosis and Treatment of Metastases to the Thyroid Gland: a Meta-Analysis. *Endocr Pathol.* 2017; 28(2): 112–120. doi: 10.1007/s12022-017-9475-6
2. Russell J. O., Yan K., Burkey B., Scharpf J. Nonthyroid Metastasis to the Thyroid Gland: Case Series and Review with Observations by Primary Pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155(6): 961-968. doi: 10.1177/0194599816655783
3. Battistella E., Pomba L., Mattara G., Franzato B., Toniato A. Metastases to the thyroid gland: review of incidence, clinical presentation, diagnostic problems and surgery, our experience. *Endocrinol Invest.* 2020; 43(11): 1555-1560. doi: 10.1007/s40618-020-01282-w.
4. Zhang L., Liu Y., Li X., Gao W., Zheng C. Metastases to the thyroid gland: a report of 32 cases in PUMCH. *Medicine.* 2017; 96(36): e7927. doi: 10.1097/ND.00000000000007927
5. Hegerova L., Griebeler M. L., Reynolds J. P., Henry M. R., Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(4):338-42. doi: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09
6. Russell J. O., Yan K., Burkey B., Scharpf J. Non thyroid metastasis to the thyroid gland: case series and review with observations by primary pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155(6): 961-968. doi: 10.1177/0194599816655783
7. Macedo-Alves D., Koch P., Soares V., Gouveia P., Honavar M., Taveira-Gomes A. Thyroid metastasis from renal cell carcinoma—A case report after 9years. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2015;V(16): 59-63. doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.09.004
8. Vatsyayan A., Mandlik D., Patel P., Sharma N., Joshipura A., Patel M., Sanghvi K. J. Metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck to the thyroid: a single institution’s experience with a review of relevant publications. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 57(7): 609-615. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.05.012
9. Chung A. Y., Tran T. B., Brumund K. T., Weisman R. A., Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012; 22(3): 258-68. doi:10.1089/thy.2010.0154
10. Ghossein C. A., Khimraj A., Dogan S., Xu B. Metastasis to the thyroid gland: a single-institution 16-year experience. *Histopathology.* 2021; 78 (4): 508-519. doi.org/10.1111/his.14246
11. Nixon I. J., Coca-Pelaz A., Kaleva A. I., Triantafyllou A., Angelos P., Owen R.P., Ferlito A. Metastasis to the thyroid gland: a critical review. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(6): 1533-1539. doi: 10.1245/s10434-016-5683-4
12. Nguyen M., He G., Lam A. K. Clinicopathological and Molecular Features of Secondary Cancer (Metastasis) to the Thyroid and Advances in Management. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6): 3242. doi: 10.3390/ijms23063242

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ДИНАМИКУ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Вилков А. В., Голубев А. Г., Давыдкин В. И., Ефремова О. Н., Зорькин М. В.

Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», 430032, ул. Ульянова, д. 26а, г. Саранск, Россия

Для корреспонденции: Давыдкин Василий Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой, e-mail: v-dav@mail.ru

For correspondence: Vasily I. Davydkin, MD, PhD, Head of the Department, e-mail: v-dav@mail.ru

Information about authors:

Vilkov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-7493-109X>

Golubev A. G., <https://orcid.org/0000-0001-5794-553X>

Davydkin V. I., <https://orcid.org/0000-0002-4201-9661>

Efremova O. N., <https://orcid.org/0000-0003-4643-5088>

Zorkin M. V., <https://orcid.org/0000-0002-1862-6613>

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние плазмафереза на динамику некоторых показателей биоэлектрической активности миокарда у пациентов с тиреотоксикозом. При средней степени тяжести тиреотоксикоза наблюдалось достоверное снижение всех показателей электрической нестабильности миокарда ($p < 0,05$), при тяжелой степени – они достоверно не менялись. Выявлены наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы по типу тригимении и бигимении, а также парные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Регистрировались эпизоды наджелудочковой тахикардии.

На фоне проведения плазмафереза наблюдалось увеличение результирующих показателей variability сердечного ритма, но показатель pNN50 не отличался от данных нормы. Снижение variability сердечного ритма указывало на рост аритмогенной готовности.

При суточном мониторинге ЭКГ до плазмафереза выявлено снижение variability сердечного ритма. После сеансов плазмафереза снижение variability зарегистрировано в $22,6 \pm 10,2\%$, что было на 58% меньше, чем до проведения плазмафереза ($p \pm 0,05$). Интегральная оценка variability составила $53,5 \pm 8,5\%$ и была умеренно сниженной. Она превышала данные до проведения плазмафереза на 81% ($p \pm 0,05$), что свидетельствует о повышении variability сердечного ритма.

Применение плазмафереза при тяжелой степени тиреотоксикоза оказывает благоприятное влияние на биоэлектрическую активность миокарда, способствует ограничению тахикардии и повышает variability сердечного ритма, снижая аритмогенную готовность миокарда.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, плазмаферез, биоэлектрическая активность миокарда, электрокардиография, variability сердечного ритма.

EFFECT OF PLASMAPHERESIS ON THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL BIOELECTRIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

Vilkov A. V., Golubev A. G., Davydkin V. I., Efremova O. N., Zorkin M. V.

Medical Institute, National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

SUMMARY

The effect of plasmapheresis on the dynamics of some indicators of bioelectric activity of the myocardium in patients with thyrotoxicosis was studied. With moderate severity of thyrotoxicosis, there was a significant decrease in all indicators of myocardial electrical instability ($p < 0.05$), with severe severity, they did not significantly change. Supraventricular and ventricular extrasystoles were identified by the type of trigymenia and bigymenia, as well as paired supraventricular and ventricular extrasystoles. Episodes of supraventricular tachycardia were recorded.

Against the background of plasmapheresis, an increase in the resulting heart rate variability was observed, but the pNN50 index did not differ from the norm data. A decrease in heart rate variability indicated an increase in arrhythmogenic readiness.

Daily ECG monitoring before plasmapheresis revealed a decrease in heart rate variability. After plasmapheresis sessions, a decrease in variability was recorded at $22.6 \pm 10.2\%$, which was 58% less than before plasmapheresis ($p < 0.05$). The integral variability score was $53.5 \pm 8.5\%$ and was moderately reduced. It exceeded the data before plasmapheresis by 81% ($p < 0.05$), which indicates an increase in heart rate variability.

The use of plasmapheresis in severe thyrotoxicosis has a beneficial effect on the bioelectric activity of the myocardium, helps to limit tachycardia and increases heart rate variability, reducing the arrhythmogenic readiness of the myocardium.

Keywords: diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, plasmapheresis, bioelectric activity of the myocardium, electrocardiography, heart rate variability.

Введение. В настоящее время продолжается рост числа пациентов с заболеваниями щитовидной железы, среди которых наиболее сложным является диффузный токсический зоб (ДТЗ) [1]. Одним из наиболее важных звеньев патогенеза тиреотоксикоза является поражение сердечно-сосудистой системы [1]. Тахикардия, мерцательная аритмия и экстрасистолия оказывают значительное влияние на результаты лечения больных тиреотоксикозом [2]. Индивидуальная непереносимость антитиреоидных средств, резистентность к ним (особенно у больных с офтальмопатией) [3–6], риск развития или наличие агранулоцитоза [7–9], тиреоидный криз (шторм) [10–13] являются основанием для использования методов эфферентной терапии в комплексном лечении больных ДТЗ и предоперационной подготовке к хирургическому лечению [14–15]. В большинстве случаев невозможности приема антитиреоидных препаратов бывает недостаточным использование лишь глюкокортикоидов и бета-блокаторов и требует проведение плазмафереза [14–15].

Плазмаферез, у истоков применения которого в хирургической эндокринологии стоял А. П. Калинин [1], позволяет нормализовать иммунный гомеостаз, гормональный статус и уменьшить эндотоксикоз [2; 16–17]. Он обеспечивает безопасную и эффективную стратегию при неэффективности лечения, облегчая подготовку к тиреоидэктомии [18–20]. Весьма важным представляется исследование эффективности плазмафереза в коррекции кардиоваскулярных проявлений тиреотоксикоза и достижении предоперационного медикаментозного эутиреоза [15, 19–20].

Цель работы – изучение влияния плазмафереза в составе комплексной терапии пациентов с ДТЗ на динамику некоторых показателей биоэлектрической активности миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 45 больных с диагнозом ДТЗ, 20 – со средней степенью тяжести (все женщины), 25 – с тяжелым течением заболевания, из них мужчин – 7, женщин – 18. Средний возраст пациентов составил $41,3 \pm 2,4$ года, средняя продолжительность заболевания до исследования в среднем $4,9 \pm 0,73$ лет. Больные имели хронические осложнения гипертиреоза. У всех больных отмечена дисгормональная миокардиодистрофия, у 33% – эндокринная офтальмопатия, у 11% – фибрилляция предсердий, у 4% – нарушение ритма по типу экстрасистолии. Из сопутствующих заболеваний у 13% больных наблюдалась гипертоническая болезнь 2–3 стадии, очень высокого риска, в 6% случаев – ИБС, стенокардия напряжения I – II функциональных классов с хронической сердечной недостаточностью I – II стадии.

Больным назначали традиционное медикаментозное лечение: производными имидазола, аналогами пропранолона, транквилизаторами, антигистаминными, снотворными средствами, дезагрегантами и препаратами реологического действия (курантил, трентал). В процессе предоперационной подготовки нам встретились определенные сложности, связанные с резистентностью к проводимой терапии тиреостатиками, наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, непереносимостью применявшихся медикаментозных средств вследствие лекарственной аллергии. Таким больным в предоперационной подготовке в комплексе с медикаментозным лечением назначался традиционный дискретный плазмаферез. Сеансы проводили через 1 – 2 дня, общим количеством 3 – 5 на одного больного.

Оценку показателей ЭКГ и вариабельности сердечного ритма (ВСР) по данным суточного мониторирования ЭКГ проводилось до и после проведения плазмафереза. Регистрация ЭКГ проводилась в покое в 12 стандартных отведениях на приборе Мингограф-3 фирмы Siemens. Проводился анализ динамики интервалов и ширины комплексов ЭКГ. Для коррекции интервала Q-T по частоте сердечных сокращений использовали формулу H. Bazett, преобразованную L. Taran и N. Szilagyi: $Q-T_c = Q-T / RR$. Для характеристики временной реполяризационной гетерогенности миокарда оценивали дисперсию интервала Q-T: $Q-T = QT_{max} - QT_{min}$ в пределах одного отведения ЭКГ и $Q-T_c = QT_{max} - QT_{min} / RR$.

Холтеровское мониторирование проводили с использованием системы «Миокард-Холтер» в течение 24 часов на 2–3 сутки поступления в стационар. Оценивали характер аритмий и вариабельность ритма сердца. Наджелудочковую экстрасистолию (ЭС) в количестве более 100 за сутки расценивали как частую, желудочковую (ЖЭС) – соответственно более 50 за сутки. Градации ЖЭС оценивали по классификации P. Lown и M. Wolf. К аритмиям низких градаций относили редкие и частые моно- и полиморфные ЭС (градация 1, 2, 3 соответственно); к аритмиям высоких градаций – парные ЭС, эпизоды желудочковой тахикардии, ранние ЭС (градация 4А, 4Б, 5 соответственно).

Анализ ВСР проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Оценивали следующие временные показатели: SDNN — стандартное (среднеквадратичное) отклонение последовательных интервалов RR (NN) в мс.; SDNNi — индекс SDNN, средняя величина показателя, вычисленного для каждого последовательного 5-минутного сегмента суточной записи RR интервалов в мс.; RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN в

мс.; рNN 50% — процент последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс в %.

К показателям, характеризующим ВСР в целом, то есть влияние как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы относили SDNN и SDNNi. Влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы оценивали с помощью RMSSD и рNN 50%. Циркадный индекс (ЦИ) рассчитывался как отношение средней дневной ЧСС к средней ночной ЧСС. За норму принимали ЦИ = 1,24–1,38.

Полученные результаты подвергнуты стандартной статистической обработке методом вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel 07 с вычислением средней арифметической M и ошибки m . Для сравнения контрольных и исследуемых групп определяли коэффициент достоверности Стьюдента – t . Достоверными считали результат при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении 100% больных беспокоила потливость, мелкоразмашистый тремор рук – в 35%, раздражительность – в 25%, нарушение сна – в 20% случаев. Снижение массы тела наблюдалось у 34% обследуемых, плаксивость – в 27%, общая слабость – у 61%, повышение температуры тела – у 13% обследуемых. Присутствовали такие жалобы, характеризующие эндокринную офтальмопатию как чувство «песка в глазах» (у 14 % пациентов), слезотечение (у 15%), двоение в глазах – (у 14%), покраснение глаз (у 15%).

Со стороны сердечно сосудистой системы предъявляли жалобы на сердцебиение 78% пациентов, перебои в работе сердца – 25%, колющие боли в области сердца – 56%, одышку при физической нагрузке – 42% пациентов, головные боли – 20%, повышение АД – 57% больных.

Через 10 суток проводимой терапии в 30% случаев сохранялась потливость, у 15% больных сохранялся мелкоразмашистый тремор рук, у 5% – нарушение сна, у 2% – снижение массы тела, у 15% – плаксивость, у 20% – незначительная слабость. Отмечалось уменьшение жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение беспокоило 25% больных, перебои в работе сердца – 12%, колющие боли в сердце – 10%. Одышка при физической нагрузке сохранялась у 25% больных, незначительные головные боли – у 8%, повышение АД – у 25%. Не наблюдалось существенного отличия уровня систолического АД у больных со средней и тяжелой степенью тяжести тиреотоксикоза. Однако наблюдалось достоверное увеличение диастолического давления у больных с тяжелой степенью тиреотоксикоза ($84,7 \pm 1,4$ мм.рт.ст) по сравнению с данными

группы со средней степенью тяжести тиреотоксикоза ($79,1 \pm 1,8$ мм.рт.ст., $p < 0,05$). Пульсовое АД достигло уровня $56,3 \pm 2,4$ мм. рт. ст.

На фоне традиционного лечения было выявлено снижение систолического АД на 15% ($p < 0,05$) и снижение диастолического АД на 8% ($p < 0,01$). Среднее значение пульсового артериального давления при выписке из стационара также достоверно снижалось на 13% ($p < 0,05$).

Среднее значение частоты сердечных сокращений уменьшалось на 25% (с $95 \pm 2,3$ до $71 \pm 1,0$) в минуту ($p < 0,001$). Частота дыхательных движений уменьшалась на 13% (с $19,15 \pm 0,28$ до $16,71 \pm 0,12$ в минуту ($p < 0,001$).

Таким образом, симптомы поражения сердечно-сосудистой системы не корригируются полностью при использовании комплексной медикаментозной терапии.

На следующем этапе работы было проведено исследование ряда показателей электрической нестабильности миокарда по данным ЭКГ у больных с ДТЗ.

В процессе медикаментозного лечения не наблюдалось изменений показателей PQ, QRS, RR. При поступлении наблюдали тахикардию $92,5 \pm 4,6$ уд/мин. при средней степени тяжести и $105,4 \pm 3,8$ уд. в мин. при тяжелой степени тиреотоксикоза, к моменту завершения лечения наблюдалось снижение показателей.

Величина дисперсии интервала Q-T отражает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов, поэтому разная длительность дисперсии интервала Q-T в разных отведениях одной ЭКГ может быть обусловлена электрической неоднородностью миокарда – разной длительностью потенциала действия на разных его участках. Электрическая гетерогенность мышцы сердца служит проявлением разных органических поражений сердца и соответствует риску возникновения фатальных аритмий.

У пациентов со средней степенью тяжести тиреотоксикоза на фоне медикаментозного лечения наблюдалось достоверное снижение всех показателей ($p < 0,05$). У пациентов с тяжелой степенью тиреотоксикоза величины показателей, характеризующих электрическую нестабильность миокарда, достоверно не менялись. После сеансов плазмафереза величина QT достоверно уменьшилась с $0,422 \pm 0,02$ мсек до $0,370 \pm 0,02$ мсек ($p < 0,05$).

При проведении суточного мониторинга ЭКГ у больных с тиреотоксикозом оказалось, что минимальное значение ЧСС ночью составило $48,00 \pm 0,95$ в мин. Максимальное значение было на 90% больше ($91,33 \pm 2,96$ в мин, $p < 0,001$). Днем разница между минимальными и максимальными значениями была значительно больше: показатель превышал минимальный уровень уже на 146%.

Причем, данные ЧСС днем, а в частности, минимальное, максимальное и среднее значения, превышали данные измерений ЧСС в ночное время соответственно на 9%, 41% и 21%. Средний показатель циркадного индекса составил $1,18 \pm 0,047$. В 50% наблюдений циркадный индекс был ригидным (менее – 1,2).

Особенностью тиреотоксической тахикардии является ее сохранение во время сна, в покое и значительное усиление при небольшой физической нагрузке. Вместе с тем, известно, что ЧСС в покое – один из важнейших критериев резерва нашего организма и предиктор риска фатальных состояний. Чем выше ЧСС в покое, тем выше смертность. Установлено, что при ЧСС в покое 90–99 уд/мин против 60 риск смерти независимо от ее причины повышается в 3 раза. Высокая ЧСС покоя может быть причиной более тяжелого течения имеющейся артериальной гипертензии, высокого риска острых ишемических атак в сосудистых бассейнах сердца и головного мозга,

ИБС, возникновения летальных желудочковых тахикардий и фибрилляции, как наиболее частых механизмов внезапной смерти.

Среди обследованных пациентов на протяжении суток выявлялись различные нарушения ритма. Выявлены наджелудочковые (днем – $20,4 \pm 4,8$, ночью – $6,5 \pm 1,2$) и желудочковые (днем – $11,3 \pm 3,9$, ночью – $5,4 \pm 1,7$) экстрасистолы. Среднее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) за сутки составило $15,1 \pm 5,4$ ЭС (от 1 до 37 ЭС), предсердных экстрасистол (ПЭС) – $26,0 \pm 5,7$ ЭС (от 2 до 50 ЭС). В отдельных случаях наблюдались желудочковые экстрасистолы по типу тригеминии и бигеминии, а также парные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Регистрировались эпизоды наджелудочковой тахикардии.

Проведение сеансов плазмафереза позволило сократить продолжительность эпизодов с тахикардией 100 – 120 уд. в мин на 83%, а также предотвратить развитие тахикардии с ЧСС 120 – 150 и свыше 150 уд. в мин. (табл. 1).

Таблица 1

Продолжительность интервалов с измененной частотой сердечных сокращений у больных ДТЗ (M±m)

ЧСС	Продолжительность интервалов в мин	
	До плазмафереза	После плазмафереза
40-50	$3,27 \pm 0,9$	$2,96 \pm 0,42$, $p > 0,05$
90-100	$78,45 \pm 11,2$	$45,5 \pm 7,5$, $p > 0,05$
100-120	$78,50 \pm 13,2$	$13,05 \pm 3,72$, $P < 0,05$
120-150	$28,65 \pm 7,2$	$0,0 \pm 0,0$, $P < 0,05$
>150	$0,52 \pm 0,15$	$0,0 \pm 0,0$, $P < 0,05$

На фоне проведения плазмафереза наблюдалось некоторое увеличение результирующих показателей variability сердечного ритма: SDNN – с $116,25 \pm 8,3$ до $126,8 \pm 10,2$ ($p > 0,05$), SDNNi – с $42,2 \pm 4,16$ до $52,5 \pm 4,3$ ($p > 0,05$), pNN50 – с $5,33 \pm 1,2$ до $5,8 \pm 1,2$ ($p > 0,05$), хотя и не носило статистически достоверного характера. Однако показатель pNN50 после плазмафереза уже не отличался от данных нормы ($9,5 \pm 1,1$, $p > 0,05$). Снижение variability сердечного ритма указывает на рост аритмогенной готовности миокарда вследствие дисбаланса вегетативной регуляции, связанного с активацией симпатической и угнетением парасимпатической нервной системы (табл.2).

Суточное мониторирование ЭКГ до проведения плазмафереза показало, что было проанализировано в среднем 86% участков, составляющих каждый по 33 интервала RR. При этом в $78 \pm 8,5\%$ отобранных участков наблюдалось снижение variability сердечного ритма. Интегральная оценка ва-

риабельности составила $29,5 \pm 3,4\%$ и была резко сниженной (норма – свыше 80%).

При проведении суточного мониторирования после сеансов плазмафереза программой было проанализировано в среднем 87% участков. Из них снижение variability зарегистрировано в $22,6 \pm 10,2\%$, что было на 58% меньше, чем до проведения плазмафереза ($p < 0,05$). Интегральная оценка variability составила $53,5 \pm 8,5\%$, то есть была умеренно сниженной и также достоверно превышала данные исследования до проведения плазмафереза на 81% ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении variability сердечного ритма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционная терапия при ДТЗ может оказаться недостаточно эффективной, особенно у пациентов со средней и тяжелой степенью тиреотоксикоза, что требует проведения длительной предоперационной подготовки. На фоне тради-

Таблица 2
Динамика некоторых показателей variability сердечного ритма у больных ДТЗ на фоне плазмафереза (M±m)

Показатель	Норма (по данным холтеровского мониторинга)	До плазмафереза	После плазмафереза
SDNN	131,75±7,5	116,25±8,3, p >0,05	126,8±10,2, p >0,05 p ₁ >0,05
SDNNi	56,5±6,34	42,2±4,16, p>0,05	52,5±4,3, p>0,05 p ₁ >0,05
zmSSD	30,25±4,64	26,0±5,48, p>0,05	26,8±6,1, p>0,05 p ₁ >0,05
pNN50	9,5±1,1	5,33±1,2, p <0,05	5,8±1,2, p>0,05 p ₁ >0,05

Примечание: достоверность различия p рассчитана по сравнению с нормой; p₁ - с данными до плазмафереза.

ционной предоперационной терапии сохраняется кардиотоксический эффект тиреотоксикоза в виде незначительного снижения систолического давления, нормализации диастолического давления и частоты сердечных сокращений.

В ходе оценки variability сердечного ритма у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом подтверждением недостаточной эффективности традиционной терапии является наличие разной длительности дисперсии интервала Q-T в отведениях одной ЭКГ, электрической неоднородности миокарда, что указывает на органическое поражение сердца и высокий риск возникновения аритмий. Кроме того, особенностью тиреотоксической тахикардии являлось ее сохранение во время сна и в покое, а также значительное усиление даже при небольшой физической нагрузке. На протяжении суток выявляются различные экстрасистолы (наджелудочковые, желудочковые, предсердные), в отдельных случаях наблюдаются желудочковые экстрасистолы по типу тригеминии и бигеминии, а также парные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Регистрируются эпизоды наджелудочковой тахикардии. При средней степени тяжести тиреотоксикоза на фоне медикаментозной терапии наблюдалось достоверное улучшение всех показателей variability сердечного ритма.

Снижение variability сердечного ритма указывает на рост аритмогенной готовности миокарда вследствие дисбаланса вегетативной регуляции, связанного с активацией симпатической и угнетением парасимпатической нервной системы.

Проведение сеансов плазмафереза позволяет сократить продолжительность (до 83%) и выраженность (свыше 120 в мин) эпизодов с тахикардией. На фоне проведения плазмафереза наблюдается увеличение результирующих показателей

variability сердечного ритма, хотя они и не носят статистически достоверный характер. Тем не менее, процент последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс, после плазмафереза уже не отличался от данных нормы.

Суточное мониторирование ЭКГ до проведения плазмафереза при тяжелом тиреотоксикозе показывает резкое снижение variability сердечного ритма. После сеансов плазмафереза снижение variability было на 58% меньше, чем до проведения плазмафереза. Интегральная оценка variability хотя и остается умеренно сниженной, но достоверно превышает показатели до проведения плазмафереза, что свидетельствует о повышении variability сердечного ритма.

Таким образом, применение плазмафереза в комплексном лечении больных ДТЗ при тяжелой степени тиреотоксикоза оказывает благоприятное влияние на биоэлектрическую активность миокарда, в значительной степени способствует ограничению тахикардии и повышает variability сердечного ритма, снижая аритмогенную готовность миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Кардиотоксический эффект является одним из наиболее частых в патогенезе ДТЗ. У пациентов с ДТЗ при средней и тяжелой степени тиреотоксикоза по данным суточного мониторирования ЭКГ наблюдается снижение variability сердечного ритма с развитием наджелудочковой тахикардии, наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, в том числе парных.

2. Проведение сеансов плазмафереза больным с тиреотоксикозом не оказывает достоверного влияния на величину интервалов QT, QTc, ΔQT, ΔQTc, но сокращает суммарную продолжительность

интервалов со сниженной вариабельностью, сокращает продолжительность интервалов с повышенной ЧСС 100-120 и предотвращает развитие тахикардии с ЧСС свыше 120 уд в мин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П., Неймарк М. И. Эфферентная терапия в комплексном лечении эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза. Москва, 1994:3-23.
2. Салихова А. В., Фархутдинова Л. М. Исследование иммунного статуса при диффузном токсическом зобе и его взаимосвязи с сердечно-сосудистыми нарушениями. Российский иммунологический журнал. 2015;9(3):366-370.
3. Харченко Д. М., Андроник Ю. А. Использование плазмафереза в комплексе предоперационной подготовки больных с аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(3):119-122.
4. Apaydin T., Gogas Yavuz D. Preoperative plasmapheresis in patients with Graves' disease intolerant to antithyroid drugs. *Ther Apher Dial.* 2021;25(6):877-883. doi: 10.1111/1744-9987.13639
5. Vinan-Vega M., Mantilla B., Jahan N., Peminda C., Nugent K., Lado-Abeal J., Rivas A. Usefulness of plasmapheresis in patients with severe complicated thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;34(2):279-282. doi: 10.1080/08998280.2020.1852007
6. Ozdemir Baser O., Cetin Z., Catak M., Koseoglu D., Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(4):102744. doi: 10.1016/j.transci.2020.102744
7. Apaydin T., Elbasan O., Yavuz D. G. Preoperative plasmapheresis experience in Graves' disease patients with anti-thyroid drug-induced hepatotoxicity. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(5):102826. doi: 10.1016/j.transci.2020.102826.
8. Barwinek K., Gąsior-Perczak D., Trepka S., Szczodry A., Koczyński J., Sitarz-Żelazna Z., Kowalska A. Effective Preoperative Plasmapheresis Treatment of Severe Hyperthyroidism in a Patient with Giant Toxic Nodular Goiter and Methimazole-Induced Agranulocytosis. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):290. doi: 10.3390/medicina56060290.
9. Nagarajan V. D., Morales A., Pleasant L., Shenoi A. Sepsis and thyroid storm in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e235536. doi: 10.1136/bcr-2020-235536.
10. Miller A., Silver K. D. Thyroid Storm with Multiorgan Failure Treated with Plasmapheresis. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:2475843. doi: 10.1155/2019/2475843.
11. Davis S., McIntyre R., Cribari C., Dunn J. Thyroid Storm Induced by Trauma: A Challenging Combination. *Am Surg.* 2018;84(2):e44-e46.
12. Tan A. W. K., Lim B. S. P., Hoe J. K. M., Hoi W. H., Leow M. K. S. Therapeutic plasma exchange for control of thyroid storm. *J Clin Apher.* 2021;36(1):189-195. doi: 10.1002/jca.21832.
13. Wyble A. J., Moore S. C., Yates S. G. Weathering the storm: A case of thyroid storm refractory to conventional treatment benefiting from therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2018;33(6):678-681. doi: 10.1002/jca.21658.
14. Hu X., Wang H., Li J., Shi H., Liu X., He J. Therapeutic Plasma Exchange Combined with Total Thyroidectomy to Rescue a Case of Thyroid Storm Intolerant to Antithyroid Drugs. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(5):532-534. doi: 10.29271/jcpssp.2020.05.532.
15. Ozdemir Baser O., Cetin Z., Catak M., Koseoglu D., Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(4): 102744. doi: 10.1016/j.transci.2020.102744/.
16. Builes-Montaña C. E., Rodriguez-Arrieta L. A., Román-González A., Prieto-Saldarriaga C., Alvarez-Payares J. C., Builes-Barrera C. A., Arango-Toro C. M. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of thyrotoxicosis: A retrospective multicenter study. *J Clin Apher.* 2021;36(5):759-765. doi: 10.1002/jca.21927.
17. Simsir I. Y., Ozdemir M., Duman S., Erdogan M., Donmez A., Ozgen A.G. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018;62(1):144-148. doi: 10.1007/s12020-018-1661-x.
18. Vinan-Vega M., Mantilla B., Jahan N., Peminda C., Nugent K., Lado-Abeal J., Rivas A. Usefulness of plasmapheresis in patients with severe complicated thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;34(2):279-282. doi: 10.1080/08998280.2020.1852007.
19. Пиксин И. Н., Вилков А. В., Аверина А. В., Давыдкин В. И., Чапаев Н. А. Эфферентные методы в лечении больных диффузным токсическим зобом. Актуальные проблемы эндокринной хирургии. Материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии. Саранск, 2018: 68-74.
20. Tańska K., Leszczyńska D., Glinicki P., Kapuścińska R., Szczepkowski M., Dedecjus M., Stachlewska-Nasfeter E., Brym I., Żelek T., Daniewska D., Gietka-Czernel M. Therapeutic plasma exchange with albumin as a valuable method of preparing thyrotoxic patients for a life-saving thyroidectomy.

REFERENCES

1. Kalinin A. P., Nejmark M. I. Efferent therapy in the complex treatment of endocrine diseases of autoimmune origin. Moscow, 1994:3-23. (in Russ.)
2. Salihova A.V., Farhutdinova L.M. Investigation of the immune status in diffuse toxic goiter and its relationship with cardiovascular disorders. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2015; 9(3):366-370. (in Russ)
3. Harchenko D. M., Andronik Ju. A. The use of plasmapheresis in the complex of preoperative preparation of patients with autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter. *Tavrichesky Medikobiologicheskyy Vestnik*. 2018;21(3):119-122. (in Russ.)
4. Apaydin T., Gogas Yavuz D. Preoperative plasmapheresis in patients with Graves' disease intolerant to antithyroid drugs. *Ther Apher Dial*. 2021;25(6):877-883. doi: 10.1111/1744-9987.13639
5. Vinan-Vega M., Mantilla B., Jahan N., Peminda C., Nugent K., Lado-Abeal J., Rivas A. Usefulness of plasmapheresis in patients with severe complicated thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;34(2):279-282. doi: 10.1080/08998280.2020.1852007
6. Ozdemir Baser O., Cetin Z., Catak M., Koseoglu D., Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(4):102744. doi: 10.1016/j.transci.2020.102744
7. Apaydin T., Elbasan O., Yavuz D. G. Preoperative plasmapheresis experience in Graves' disease patients with anti-thyroid drug-induced hepatotoxicity. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102826. doi: 10.1016/j.transci.2020.102826.
8. Barwinek K., Gąsior-Periczak D., Trepka S., Szczodry A., Kopczyński J., Sitarz-Żelazna Z., Kowalska A. Effective Preoperative Plasmapheresis Treatment of Severe Hyperthyroidism in a Patient with Giant Toxic Nodular Goiter and Methimazole-Induced Agranulocytosis. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):290. doi: 10.3390/medicina56060290.
9. Nagarajan V. D., Morales A., Pleasant L., Shenoi A. Sepsis and thyroid storm in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e235536. doi: 10.1136/bcr-2020-235536.
10. Miller A., Silver K. D. Thyroid Storm with Multiorgan Failure Treated with Plasmapheresis. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:2475843. doi: 10.1155/2019/2475843.
11. Davis S., McIntyre R., Cribari C., Dunn J. Thyroid Storm Induced by Trauma: A Challenging Combination. *Am Surg*. 2018;84(2):e44-e46.
12. Tan A. W. K., Lim B. S. P., Hoe J. K. M., Hoi W. H., Leow M. K. S. Therapeutic plasma exchange for control of thyroid storm. *J Clin Apher*. 2021;36(1):189-195. doi: 10.1002/jca.21832.
13. Wyble A. J., Moore S. C., Yates S. G. Weathering the storm: A case of thyroid storm refractory to conventional treatment benefiting from therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2018;33(6):678-681. doi: 10.1002/jca.21658.
14. Hu X., Wang H., Li J., Shi H., Liu X., He J. Therapeutic Plasma Exchange Combined with Total Thyroidectomy to Rescue a Case of Thyroid Storm Intolerant to Antithyroid Drugs. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(5):532-534. doi: 10.29271/jcpsp.2020.05.532.
15. Ozdemir Baser O., Cetin Z., Catak M., Koseoglu D., Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(4): 102744. doi: 10.1016/j.transci.2020.102744/.
16. Builes-Montaña C. E., Rodriguez-Arrieta L. A., Román-González A., Prieto-Saldarriaga C., Alvarez-Payares J. C., Builes-Barrera C. A., Arango-Toro C. M. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of thyrotoxicosis: A retrospective multicenter study. *J Clin Apher*. 2021;36(5):759-765. doi: 10.1002/jca.21927.
17. Simsir I. Y., Ozdemir M., Duman S., Erdogan M., Donmez A., Ozgen A. G. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine*. 2018;62(1):144-148. doi: 10.1007/s12020-018-1661-x.
18. Vinan-Vega M., Mantilla B., Jahan N., Peminda C., Nugent K., Lado-Abeal J., Rivas A. Usefulness of plasmapheresis in patients with severe complicated thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;34(2):279-282. doi: 10.1080/08998280.2020.1852007.
19. Piksin I. N., Vilkov A. V., Averina A. V., Davydkin V. I., Chapaev N. A. Efferent methods in the treatment of patients with diffuse toxic goiter. Actual problems of endocrine surgery. *Materials of the XXVIII Russian Symposium on Endocrine Surgery*. Saransk, 2018:68-74. (In Russ.)
20. Tańska K., Leszczyńska D., Glinicki P., Kapuścińska R., Szczepkowski M., Dedecjus M., Stachlewska-Nasfeter E., Brym I., Żelek T., Daniewska D., Gietka-Czernel M. Therapeutic plasma exchange with albumin as a valuable method of preparing thyrotoxic patients for a life-saving thyroidectomy. *J Clin Apher*. 2021;36(3):496-498. doi: 10.1002/jca.21866.

УДК 616.441-089.87

КРОВОТЕЧЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЮ ГРЕЙВСА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Лукьянов Н. С., Лукьянов С. В., Бликян К. М., Сапронова Н. Г., Руденко Ж. А.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, Ростов-на-Дону, Россия, пер. Нахичеванский, 29

Для корреспонденции: Лукьянов Никита Станиславович, аспирант кафедры хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО РостГМУ, e-mail: lukrus61@gmail.com

For correspondence: Nikita S. Lukyanov, post-graduation student, Department of Surgical Diseases no.1, Rostov Medical University, e-mail: lukrus61@gmail.com

Сведения об авторах:

Лукьянов Н. С., <https://orcid.org/0000-0002-4691-417X>

Лукьянов С. В., <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>

Бликян К. М., <https://orcid.org/0000-0001-5889-7138>;

Сапронова Н. Г., <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>

Руденко Ж. А., <https://orcid.org/0000-0003-3304-5267>

РЕЗЮМЕ

Хирургический метод является приоритетным при выборе лечебной тактики у пациентов с диффузным токсическим зобом большого объема. Оперативное вмешательство позволяет в короткие сроки достичь желаемого результата, но имеет риск развития периоперационных осложнений. Наиболее опасными осложнениями являются интраоперационное кровотечение и развитие послеоперационной гематомы шеи, в ближайшем послеоперационном периоде наблюдается гипокальцемия и нарушения фонации. Целью работы явилось выявление взаимосвязи между объемом интраоперационной кровопотери и развитием послеоперационных осложнений. Представлен анализ литературы и опыт лечения 40 пациентов, оперированных по поводу диффузного токсического зоба с объемом щитовидной железы более 50 см³. Приведена статистика осложнений в интра- и послеоперационном периоде. Выявлена положительная корреляция между объемом щитовидной железы и показателями интраоперационной кровопотери. Определена зависимость между скоростью кровотока по щитовидным артериям и объемом интраоперационной кровопотери. Определен риск развития послеоперационных осложнений в зависимости от величины кровопотери в ходе операции.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, кровотечение, кровопотеря, гематома шеи, гипопаратиреоз, гипокальцемия, парез гортани, тиреоидэктомия

BLEEDING IN SURGICAL TREATMENT OF GRAVES' DISEASE PATIENTS: A LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE

Lukyanov N. S., Lukyanov S. V., Blikyan K. M., Sapronova N. G., Rudenko Zh. A.

Rostov Medical University, Rostov, Russia

SUMMARY

The goal was to identify the relationship between the volume of intraoperative blood loss and the development of postoperative complications. Material and methods: The article presents an analysis of the literature and experience in the treatment of 40 patients operated for the toxic diffuse goiter with a thyroid volume above 50 cm³. The statistics of complications in the intra- and postoperative period was given. Results: A positive correlation between the volume of the thyroid gland and intraoperative blood loss was found. The relation between the rate of blood flow in the thyroid arteries and the volume of intraoperative blood loss was determined. The risk of postoperative complications depending on the amount of blood loss during the operation was determined.

Key words: toxic diffuse goiter, bleeding, blood loss, cervical hematoma, hypoparathyroidism, hypocalcemia, laryngeal paresis, thyroidectomy

Диффузный токсический зоб — ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова, Пэрри или Флайяни) — одно из самых распространенных заболеваний среди болезней не только щитовидной железы (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции. Заболевание составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 60 лет, причем у

женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин [1; 2]. Это заболевание является наиболее частой причиной гипертиреоза [3].

Влияние избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему определяется понятием «тиреотоксическая кардиомиопатия» (ТКМП). Имеющиеся литературные данные позволяют оценить не частоту встречаемости ТКМП, а от-

дельных ее проявлений, таких как фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность, являющихся наиболее тяжелыми осложнениями тиреотоксикоза. Так, частота фибрилляции предсердий варьирует от 2% до 20% (10-15% – без сопутствующей сердечной патологии), гипертрофия левого желудочка – 46,6%, сердечная недостаточность – 12–68 %. [4]

Частым способом лечения ДТЗ является хирургический. В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению применения хирургического лечения больных ДТЗ. Однако оно не является методом выбора в лечении тиреотоксикоза в Японии, США, Англии. В России хирургический метод лечения тиреотоксикоза является преобладающим [5]. Операцией выбора у пациентов с ДТЗ является тиреоидэктомия [2]. Показаниями к хирургическому лечению являются большой объем ЩЖ, бесперспективность консервативного лечения [6].

Важными факторами выбора метода лечения тиреотоксикоза являются тяжесть заболевания, которая может варьироваться от субклинической до фатальной, желание пациента длительное время принимать тиреостатики, возможность получить высококвалифицированную хирургическую помощь в регионе проживания, доступность радиоiodтерапии [7].

Хотя тиреоидэктомия (ТЭ) считается быстрым и надежным методом лечения ДТЗ, она имеет некоторые недостатки. К ним относится риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как снижение уровня кальция, нарушение фонации, возникновение кровотечения или гематомы шеи. Необходимость госпитализации, наличие послеоперационного рубца также являются сдерживающими факторами в выборе хирургического способа лечения тиреотоксического зоба. [3; 8]

Гипопаратиреоз является жизнеугрожающим послеоперационным состоянием. По данным некоторых авторов, выявление послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза при ТЭ не превышает 3,1%, а стойкого гипопаратиреоза – 1,6% [9]. Парез голосовых связок выявляется у 3,07% больных [10]. Развитие этих осложнений связано со сложностями визуализации рядом расположенных анатомических структур (паращитовидных желез и возвратных нервов (ВГН)) [11]. Дополнительную сложность для визуализации придает выраженная гиперплазия железы и повышенная кровотоочивость тканей.

Риск развития кровотечения и массивной кровопотери при ТЭ по поводу ДТЗ обусловлен усиленной васкуляризацией паренхимы железы, значительным повышением скорости кровотока по щитовидным артериям, травматизацией ткани при инструментальном воздействии [9].

По статистическим данным Roberto Vita было выявлено, что ЩЖ большого размера более васкуляризована, чем ЩЖ меньшего размера. В свою очередь, более молодые пациенты (≤ 40 лет) имеют более васкуляризованную ЩЖ [10].

Кроме того, больные с дисгормональной кардиомиопатией, обусловленной тиреотоксикозом, принимают антикоагулянты и антиагреганты. Все перечисленные факторы значительно увеличивают риск интраоперационной кровопотери, травматизацию тканей и повреждение жизненно важных анатомических структур [11].

По данным ряда авторов, интраоперационная кровопотеря при ТЭ по поводу ДТЗ составляет 150-300 мл, что в свою очередь снижает визуализацию рядом расположенных анатомических структур. Из-за ограниченного обзора увеличивается риск повреждения околотитовидных желез и ВГН. [6; 10; 14-17].

Исследования Kosho Yamanouchi показали, что медиана интраоперационной кровопотери составила 100 мл (диапазон: 10–1390 мл), четырем пациентам потребовалось переливание крови. В данном исследовании огромный зоб был единственной клинической переменной, которая имела положительную корреляцию с интраоперационной кровопотерей. ЩЖ у пациентов с ДТЗ гипervasкуляризована и имеет расширенные сосуды вокруг нее, поэтому она склонна к кровотечению из поверхностных или окружающих сосудов. Кроме того, гемостаз может быть затруднен из-за огромных размеров зоба, трудностей с мобилизацией ЩЖ, доступом к сосудам [3].

Гипervasкуляризация ЩЖ является результатом гемодинамических изменений при гипертиреозе и включает увеличение частоты сердечных сокращений и сократительной способности, увеличение выброса и снижение периферического сопротивления. Также, отмечено, что фактор роста эндотелия сосудов и индуцируемые интерфероном- γ хемокины активируются при ДТЗ. Увеличение скорости кровотока было также измерено количественно [12; 18-20]. В исследовании Vita R обнаружили, что более крупные щитовидные железы были более васкуляризованы, при этом не было обнаружено существенной корреляции между васкуляризацией и гормональным уровнем пациентов [12].

Исследование Kiminori Sugino показывает, что количество послеоперационных осложнений коррелирует с объемом интраоперационной кровопотери (табл. 1) [21].

Таблица 1

Частота послеоперационных осложнений

Интраоперационная кровопотеря (мл)	Гипокальциемия (%)	Парез ВГН (%)
<199	11,1	2,8
200-400	12,6	6,2
>400	19,8	13,3

По данным Samuel Snyder, при сравнении пациентов, оперированных по поводу ДТЗ, с пациентами, оперированными по поводу других доброкачественных заболеваний ЩЖ, общее среднее время операции составило 150 минут. Диагноз ДТЗ не удлинял время операции, но увеличивал кровопотерю. Пациенты с ДТЗ интраоперационно потеряли в среднем на 50 мл больше крови по сравнению с ТЭ по поводу других заболеваний ЩЖ. Автор связывал это с гиперваскуляризацией ЩЖ [15].

Целью работы явилось выявление зависимости между объемом интраоперационной кровопотери и риском развития послеоперационных осложнений при лечении больных ДТЗ большого объема.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов лечения 40 пациента с ДТЗ, находившихся на стационарном лечении с 2015 по 2022 г. в хирургическом отделении клиники ФГБОУ ВО РостГМУ.

Критерии включения: больные тиреотоксикозом с ДТЗ; объем ЩЖ более 50 см³. Среди больных, вошедших в исследование, мужчин было — 12 (29,3%), женщин — 29 (70,7%). Возраст больных от 18 до 69 лет. При проведении УЗИ была проведена оценка объема ЩЖ и скорости кровотока по щитовидным артериям. Всем больным на догоспитальном этапе выполнялась ларингоскопия.

Операции выполнены с использованием электрокоагуляционной техники. Объем интраоперационной кровопотери измерялся гравиметрическим методом. Выделение ВГН осуществлялось под визуальным контролем с использованием увеличительной оптики.

В послеоперационном периоде у всех пациентов в стационаре определяли уровень кальция в крови. Длительность наблюдения составила от 2 до 6 лет.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) и Microsoft Excel 2022. Описательные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, медианы (Me), нижней и верхней границей интерквартильного размаха (range, IQR)

в виде значений квартилей Q1 и Q2. Для оценки связи двух признаков использовали метод непараметрического корреляционного анализа по Кендаллу. Оценка корреляции была проведена по значению коэффициента корреляции (r): $r \leq 0,25$ — слабая сила корреляции; $r \geq 0,3-0,6$ — умеренная; $r \geq 0,7$ — высокая сила коррелятивной связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным УЗИ, объем ЩЖ варьировал и составил $85,5 \pm 41,5$ см³ (медиана и квартили) 70,05 [50,08; 216,2] (рис. 1), у всех пациентов сосудистый рисунок значительно усилен, состоит из множества небольших областей внутрищитовидного кровотока, диффузно наблюдаемых по всей железе как в систолу, так и в диастолу – «тиреоидный ад».

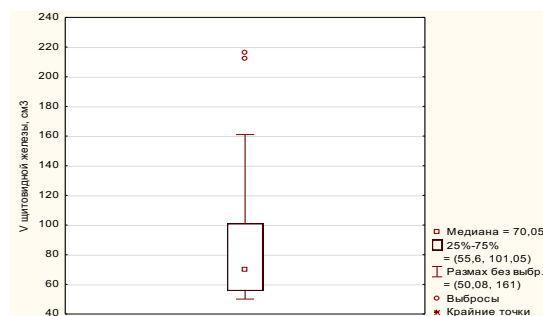


Рисунок 1. Диаграмма среднего значения объема щитовидной железы
 Диаграмма среднего значения объема щитовидной железы

При анализе скорости кровотока по артериям ЩЖ отмечается повышение скоростных показателей кровотока – $60,7 \pm 22,9$ см/сек (медиана и квартили 60 [24; 131] (рисунок 2).

Объем интраоперационной кровопотери у пациентов составил $172,6 \pm 78,7$ мл (медиана и квартили) 152 [90; 500] (рисунок 3).

Объем интраоперационной кровопотери положительно коррелировал с объемом ЩЖ ($r=0,588$) (рисунок 4).

При двумерном анализе была получена положительная корреляция между объемом ЩЖ и скоростью кровотока по артериям ЩЖ ($r=0,136$), таким образом, чем больше объем ЩЖ, тем выше скорость кровотока в артериях (рисунок 5).

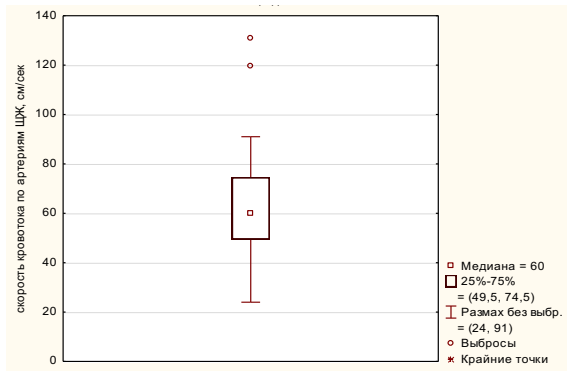


Рисунок 2. Диаграмма среднего значения скорости кровотока по артериям ЩЖ.

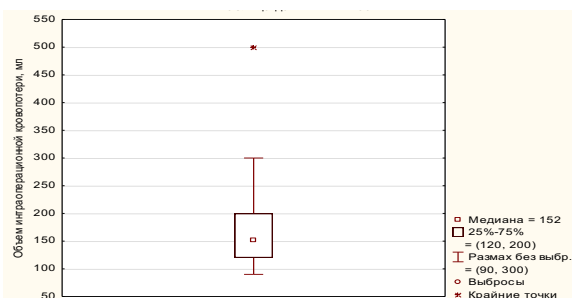


Рисунок 3. Диаграмма среднего значения объема интраоперационной кровопотери.

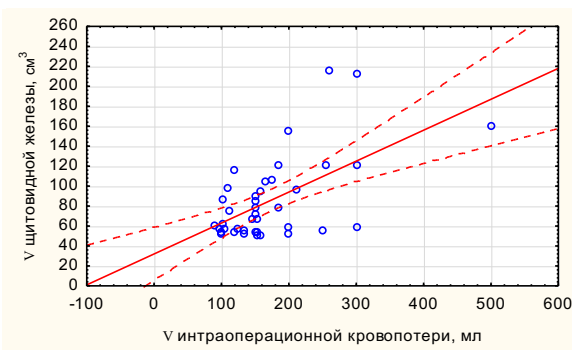


Рисунок 4. Корреляция между объемом щитовидной железы и объемом интраоперационной кровопотери.

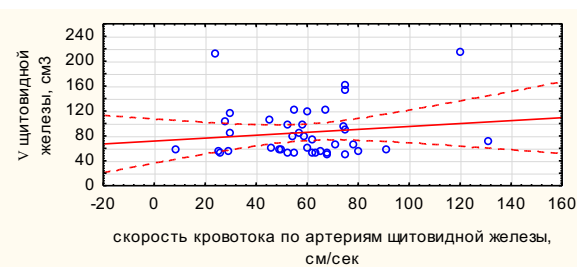


Рисунок 5. Корреляция между объемом щитовидной железы и скоростью кровотока по артериям щитовидной железы.

Объем интраоперационной кровопотери положительно коррелировал со скоростью кровотока по артериям ЩЖ ($r=0,251$) (рисунок 6), что говорит о наличии взаимосвязи между этими показателями. Таким образом, чем выше скорость кровотока в артериях ЩЖ, тем больше объем интраоперационной кровопотери, при этом, необходимо отметить, что оценка скорости кровотока проводилась в магистральных артериях ЩЖ.

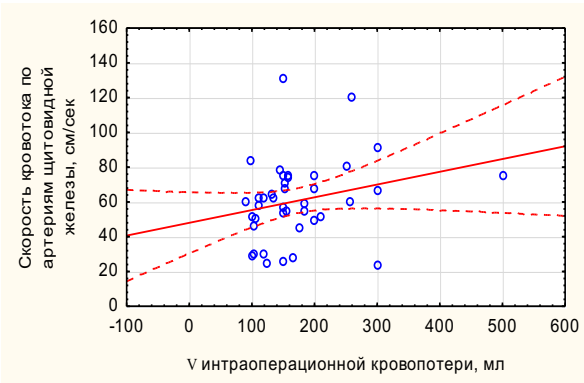


Рисунок 6. Корреляция между объемом интраоперационной кровопотери и скоростью кровотока по артериям ЩЖ.

Всем пациентам исследуемой группы (40 человек) была проведена ТЭ. Общее среднее время операции составило 110 минут. Средняя интраоперационная кровопотеря составила $172,6 \pm 78,7$ мл. Послеоперационные гематомы возникли у двух (5%) больных, что потребовало ревизии раны и остановки кровотечения. Объем кровопотери у этих пациентов составил 150-200 мл дополнительно к интраоперационному объему.

Ткань паращитовидной железы была аутоотрансплантирована у 5 (12,5%) больных. Гипокальцемию в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалась у 14 больных, что потребовало коррекции препаратами кальция и витамина Д. У 13 из них отмечен транзиторный гипопаратиреоз, у 1 - постоянный гипопаратиреоз.

По результатам ларингоскопии в предоперационном периоде нарушений фонации выявлено не было ни у одного пациента исследуемой группы. В ближайшем послеоперационном периоде у 2 пациентов наблюдался временный паралич ВГН, у 1 пациента - постоянный паралич ВГН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургический метод лечения ДТЗ является одним из трех возможных, а зачастую и единственным приемлемым для конкретного пациента. Особенно это актуально для пациентов с большим объемом ЩЖ. ТЭ при ДТЗ является технически сложным хирургическим вмешательством как для пациента, так и для хирурга.

Риски хирургического лечения связаны с кровоточивостью ткани ЩЖ, связанной с повышенной васкуляризацией ее при ДТЗ и высокой скоростью кровотока в сосудах. Интраоперационное кровотечение затрудняет визуализацию рядом расположенных анатомических структур, таких как ВГН и паращитовидные железы. Анализируя данные мировой литературы и имеющийся собственный опыт хирургического лечения ДТЗ, мы пришли к пониманию взаимосвязи риска повышенной кровопотери при удалении железы большого объема. Это приводит к повышению риска развития послеоперационных осложнений в виде нарушения фонации и гипокальцемии. Существующая электрокоагуляционная аппаратура не всегда способна предупреждать кровотечение при ТЭ по поводу ДТЗ большого объема.

ВЫВОДЫ

При ТЭ, выполняемой по поводу ДТЗ с объемом ЩЖ более 50см³ увеличивается риск интраоперационного кровотечения и повышается объем кровопотери. Эти факторы способствуют затруднению визуализации ВГН и ОЩЖ и приводят к повышению риска послеоперационного пареза гортани и гипокальцемии.

Представляется перспективным поиск методик, направленных на предоперационное уменьшение объема ЩЖ и редукции паренхиматозного кровотока.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванушко В. Э., Фадеев В. В., Латкина Н. В., Федак И. Р., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А., Курилова О. А. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. Проблемы эндокринологии. 2006;52(3):50-56. doi:10.14341/probl200652350-56
2. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S., Greenlee M., Laurberg P., Maia A. L., Rivkees S. A., Samuels M., Sosa J. A., Stan M. N., Walter M. A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Oct 2016. 1343-1421. <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
3. Yamanouchi K, Minami S, Hayashida N, Sakimura C, Kuroki T, Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease. *Asian J Surg*. 2015 Jan;38(1):1-5. doi:10.1016/j.asjsur.2014.04.007. Epub 2014 Jun 14.
4. Бабенко А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2011; 9 (3), 49-59.
5. Южакова О. С., Щеголева О. С., Гасникова М. Е. Диффузный токсический зоб: современные тенденции и Наш опыт лечения. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2019; №1(42):6-7.
6. Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А., Кравцова Т.Ю., Денисов С.А., Мугатаров И.Н., Волков Ю.В., Колеватов А.П. Тактические аспекты интра- и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией заболеваний и околощитовидных желез. *Таврический медико-биологический вестник*, 2017; 20 (3-2), 109-115.
7. Patel K N, Yip L, Lubitz C C, Grubbs E G, Miller B S, Shen W, Angelos P, Chen H, Doherty G M, Fahey T J 3rd, Kebebew E, Livolsi V A, Perrier N D, Sipos J A, Sosa J A, Steward D, Tufano R P, McHenry C R, Carty S E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3). doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
8. Kwon H, Kim JK, Lim W, Moon B I, Paik N S. Increased risk of postoperative complications after total thyroidectomy with Graves' disease. *Head Neck*. 2019 Feb;41(2):281-285. doi: 10.1002/hed.25484.
9. Лебедева Д. В., Ильичева Е. А., Григорьев Е. Г. Современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2019;158(3):28-35.
10. Толеутаев Т. А. Современные методы хирургического лечения больных с диффузно-токсическим зобом. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021;2(12):11-13.
11. Рыженкова Е. М., Брызгалина С. М., Маклакова Т. П., Хохлов К. С., Валеахмедова К. В. Селективная эмболизация тиреоидных артерий как метод предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом. Сборник тезисов VIII (XXVI) национального Конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва, 22–25 мая 2019 года. Москва: УП Принт, 2019:279.
12. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;15:65-69. doi:10.1016/j.jcte.2019.01.001
13. Арзыкулов Ж. А., Шайхиев Е. У., Орманов Б. К., Шокебаев А. А., Алиев А. К. Селективная эмболизация тиреоидных артерий при лечении болезни Грейвса. *Наука о жизни и здоровье*. 2013;(2):5-6.
14. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzo K, Suzuki A, Tomoda

C, Y Hames K, Akaishi J, Masaki C, Ogimi Y, Yabuta T, Ito K. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience. *Endocr J.* 2019 Feb 28;66(2):181-186. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0324.

15. Snyder S, Govednik C, Lairmore T, Jiang D S, Song J. Total thyroidectomy as primary definitive treatment for Graves' hyperthyroidism. *Am Surg.* 2013 Dec;79(12):1283-1288. doi:10.1177/000313481307901221.

16. Шидловский А. В., Дейкало И. Н., Шидловский В. А., Осадчук Д. В., Пелешок О. И. Сравнительная оценка результатов операций на щитовидной железе, выполненных традиционным методом и с использованием технологии LigaSure. *Сучасні медичні технології.* 2013; (3), 235-237.

17. Shinall M C Jr, Broome J T, Nookala R, Shinall J B, Kiernan C, Parks L 3rd, Solórzano C C. Total thyroidectomy for Graves' disease: compliance with American Thyroid Association guidelines may not always be necessary. *Surgery.* 2013 Nov;154(5):1009-15. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.064.

18. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P, Rago T, Brogioni S, Martino E. Color flow Doppler sonography in thyrotoxicosis factitia. *J Endocrinol Invest.* 1996 Oct;19(9):603-6. doi: 10.1007/BF03349025. PMID: 8957744.

19. Donkol R H, Nada A M, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol.* 2013;5(4):178-183. doi:10.4329/wjr.v5.i4.178

20. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):120-126. doi:10.1159/000350560

21. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ito K. Surgical management of Graves' disease -10-year prospective trial at a single institution. *Endocr J.* 2008 Mar;55(1):161-167. doi: 10.1507/endocrj.k07e-013.

REFERENCES

1. Vanushko V.E., Fadeyev V.V., Latkina N.V., Fedak I.R., Kuznetsov N.S., Melnichenko G.A., Kurilova O.A. Surgical treatment for diffuse toxic goiter. *Problems of Endocrinology.* 2006;52(3):50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl200652350-56> (In Russ).

2. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S., Greenlee M., Laurberg P., Maia A. L., Rivkees S. A., Samuels M., Sosa J. A., Stan M. N., Walter M. A. 2016 American Thyroid Association Guidelines

for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* Oct 2016.1343-1421. <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

3. Yamanouchi K, Minami S, Hayashida N, Sakimura C, Kuroki T, Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease. *Asian J Surg.* 2015 Jan;38(1):1-5. doi: 10.1016/j.asjsur.2014.04.007.

4. Babenko A. Y. Thyrotoxic cardiomyopathy: risk factors and predictors of development. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy,* 2011; 9 (3), 49-59. (In Russ).

5. Yuzhakova, O. S., Shchegoleva O. S., Gasnikova M. E. Diffuse toxic goiter: current trends and our treatment experience. *Bulletin of the Northern State Medical University.* 2019;1(42):6-7. (In Russ).

6. Zarivchatsky M. F., Blinov S. A., Kravtsova T. Yu., Denisov S. A., Mugatarov I. N., Volkov Yu. V., Kolevatorov A. P. Tactical aspects of intra- and perioperative management of patients with surgical pathology of the thyroid and parathyroid glands. *Avrichesky medikobioigichesky vestnik.* 2017;3-2:109-115. (In Russ).

7. Patel K N, Yip L, Lubitz C C, Grubbs E G, Miller B S, Shen W, Angelos P, Chen H, Doherty G M, Fahey T J 3rd, Kebebew E, Livolsi V A, Perrier N D, Sipos J A, Sosa J A, Steward D, Tufano R P, McHenry C R, Carty S E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3). doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.

8. Kwon H, Kim J K, Lim W, Moon B I, Paik N S. Increased risk of postoperative complications after total thyroidectomy with Graves' disease. *Head Neck.* 2019 Feb;41(2):281-285. doi: 10.1002/hed.25484.

9. Lebedeva D. V., Ilyicheva E. A., Grigoriev E. G. Modern aspects of surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Siberian Medical Journal (Irkutsk),* 2019;158(3):28-35 (In Russ).

10. Toleutaev T. A. Modern methods of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter. *Global Science and Innovations: Central Asia.* 2021;2(12):11-13. (In Russ).

11. Ryzhenkova E. M., Bryzgalina S. M., Maklakova T. P., Khokhlov K. S., Valiakhmetova K. V. Selective embolization of thyroid arteries as a method of preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter. *Proceedings of the VIII (XXVI) National Congress of Endocrinologists with international participation «Personalized medicine and practical healthcare», Moscow, May 22–25, 2019. Moscow: Print, 2019:279. (In Russ).*

12. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an

important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019;15:65-69. 2019 Jan 19. doi:10.1016/j.jcte.2019.01.001

13. Arzykulov Zh. A., Shaikhiev E. U., Ormanov B. K., Shokebaev A. A., Aliyev A. K. Selective embolization of the thyroid arteries in the treatment of Graves' disease. *The science of life and health.* 2013;(2):5-6. (In Russ).

14. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzo K, Suzuki A, Tomoda C, Y Hames K, Akaishi J, Masaki C, Ogimi Y, Yabuta T, Ito K. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience. *Endocr J.* 2019 Feb 28;66(2):181-186. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0324.

15. Snyder S, Govednik C, Lairmore T, Jiang DS, Song J. Total thyroidectomy as primary definitive treatment for Graves' hyperthyroidism. *Am Surg.* 2013 Dec;79(12):1283-1288. doi:10.1177/000313481307901221.

16. Shidlovsky A. V., Deikalo I. N., Shidlovsky V. A., Osadchuk D. V., Peleshok O. I. Comparative evaluation of the results of thyroid surgery performed by the traditional method and using the Liga Sure technology. *Modern Medical Technologies.* 2013;(3), 235-237. (In Russ).

17. Shinall M C Jr, Broome J T, Nookala R, Shinall J B, Kiernan C, Parks L 3rd, Solórzano C C. Total thyroidectomy for Graves' disease: compliance with American Thyroid Association guidelines may not always be necessary. *Surgery.* 2013 Nov;154(5):1009-15. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.064.

18. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P, Rago T, Brogioni S, Martino E. Color flow Doppler sonography in thyrotoxicosis factitia. *J Endocrinol Invest.* 1996 Oct;19(9):603-6. doi: 10.1007/BF03349025.

19. Donkol R H, Nada A M, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol.* 2013;5(4):178-183. doi:10.4329/wjr.v5.i4.178

20. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):120-126. doi:10.1159/000350560

21. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ito K. Surgical management of Graves' disease -10-year prospective trial at a single institution. *Endocr J.* 2008 Mar;55(1):161-167. doi: 10.1507/endocrj.k07e-013.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

Макаров И. В., Князева В. М., Романов Р. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Для корреспонденции: Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Института педиатрии, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

For correspondence: Igor V. Makarov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgery, Pediatric Faculty, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

Information about author:

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

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

Kniazeva V. M., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2763>

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы послеоперационные осложнения 150 оперированных пациентов с токсическими формами зоба: диффузный токсический зоб (117 человек) и многоузловой токсический зоб (33). Тиреоидэктомия (ТЭ) выполнена 105 пациентам, субтотальная резекция щитовидной железы (СРЩЖ) – 45. Наибольшая частота переходящего пареза возвратного гортанного нерва (ВГН) выявлена при выполнении ТЭ – 13,33%, по сравнению с СРЩЖ – 4,44% случаев, т.е. частота нарушения функции ВГН увеличивалась при ТЭ в 3 раза. Частота транзиторного гипопаратиреоза также увеличивается с 11,5% при СРЩЖ до 28,57% при ТЭ т.е. в 2,5 раза. Качество жизни пациентов проанализировано у 63 пациентов, в большей степени оно зависит от общего физического или психологического состояния, при этом время, прошедшее после операции, значительно не влияло на его улучшение. Однако после СРЩЖ качество жизни в среднем на 19,8% выше, чем в группе пациентов после ТЭ. Определяющим принципом лечения пациентов с ТФЗ должен быть персонализированный подход, сочетающий в себе радикальность хирургического вмешательства и эндокринологически щадящий подход к объему вмешательства, заключающийся в минимизации возможных ранних послеоперационных осложнений и снижения качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, послеоперационные осложнения, качество жизни.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TOXIC GOITER

Makarov I. V., Kniazeva V. M., Romanov R. M.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Postoperative complications of 150 patients after surgery for toxic goiter were analyzed in the article: diffuse toxic goiter (117 patients) and multinodular toxic goiter (33). Thyroidectomy was performed in 105 patients, and subtotal thyroid resection was performed in 45 patients. The highest incidence of transient hypothyroid paresis was found in patients undergoing thyroidectomy (13.33%) in comparison with subtotal resection of the thyroid gland (4.44%) that's the incidence of recurrent laryngeal nerve dysfunction was 3 times as high, as in thyroidectomy. The incidence of transient hypoparathyroidism also increased from 11.5% with subtotal resection of the thyroid gland to 28.57% in thyroidectomy group by 2.5 times. Quality of life was analyzed in 63 patients, it depended to a greater extent on general physical or psychological condition, and the time elapsed after surgery had no significant effect on its improvement. However, quality of life after subtotal resection of the thyroid gland was on the average 19.8% higher than in the thyroidectomy patient group. The determining principle in the treatment of patients with toxic goiter should be a personalized approach, combining the radicality of surgical intervention and an endocrinologically sparing approach to the scope of intervention, which consists in minimizing possible early postoperative complications and reducing the quality of life in the long-term postoperative period.

Key words: diffuse toxic goiter, multinodular toxic goiter, postoperative complications, life quality.

Введение. Патология щитовидной железы (ЩЖ) стоит на втором месте после сахарного диабета среди всех заболеваний эндокринной системы. Одной из наиболее частых патологий ЩЖ является диффузный токсический зоб (ДТЗ) и

многоузловой токсический зоб (МТЗ). Чаще всего тиреотоксикоз выявляется в возрастной группе от 30 до 50 лет, но может проявиться в любой возрастной категории, в 7-10 раз больше подвержены женщины [1]. Одним из основных методов лечения

является хирургический. При этом все большее значение приобретают методы, обеспечивающие безопасность проведения хирургических вмешательств. Основными осложнениями любой операции на ЩЖ являются: парез возвратных гортанных нервов, гипопаратиреоз и кровотечения. Частота данных осложнений, по данным литературы, составляет 2-10% случаев, при этом осложнения, связанные с повреждением щитовидных артерий, составляют 0,3-5%, возвратных гортанных нервов – от 0,3 до 13,5%, и околощитовидных желез (ОЩЖ) – от 3,5 до 34,2%, что обусловлено исключительной вариабельностью топографии данных анатомических структур [2; 3].

Послеоперационный гипопаратиреоз и гипокальциемия является, на настоящий момент, наиболее часто встречающимся осложнением хирургического вмешательства на щитовидной железе. По данным различных авторов, после тиреоидэктомии транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще (от 0,9 до 68% случаев), чем стойкий гипопаратиреоз (1-10%) [4; 5]. Частота возникновения послеоперационного гипопаратиреоза зависит от объема оперативного вмешательства на ЩЖ, а также опыта хирурга. В специализированных центрах после тиреоидэктомии гипокальциемия отмечается у 1-7,5% больных [6]. Наиболее часто гипокальциемия развивается после операций, выполняемых по поводу ДТЗ [7]. Вероятно, это объясняется нарушениями метаболизма в сочетании с ускоренным remodelированием костной ткани при диффузном токсическом зобе, а также техническими особенностями хирургического вмешательства [8]. Повреждение возвратного гортанного нерва (ВГН) – серьезное осложнение операции на щитовидной железе, на которое приходится значительный процент судебных-медицинских исков за рубежом. В настоящее время частота стойких повреждений носит спорадический характер и достигает 0,6-1,6% от общего числа процедур; преходящее повреждение возвратного гортанного нерва действительно встречается чаще – 2-11% [9].

Кроме того, в последние десятилетия все большее внимание исследователей привлечено к качеству жизни (КЖ) пациентов, как субъективному показателю адекватности лечения. Качество жизни определяют как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента основанную на субъективном восприятии [10]. Оценка качества жизни приобретает особое значение у оперированных пациентов. Данный метод актуален применительно и к пациентам с токсическими формами зоба, так как патология ЩЖ в большинстве своем наиболее распространена среди лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования - изучить частоту и причины ранних послеоперационных осложнений у пациентов с токсическими формами зоба и качество их жизни в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена оценка ранних послеоперационных осложнений у 150 пациентов, оперированных по поводу токсических форм зоба (ТФЗ). Из них мужчин было – 33 (с диагнозом ДТЗ – 24, с МТЗ – 9), женщин – 117 (с диагнозом ДТЗ – 67 человек, с МТЗ – 50). Все пациенты, вошедшие в исследование, проходили лечение в плановом порядке. Тиреоидэктомия выполнена 105 пациентам субтотальная резекция ЩЖ – 45. На момент лечения пациенты находились в возрасте от 19 до 78 лет.

Наибольшее число больных, согласно возрастной классификации ВОЗ, страдающих ДТЗ, находилось в диапазоне от 25 до 44 лет, средний возраст пациентов составил $38 \pm 9,7$ лет. МТЗ наиболее часто встречался у пациентов в возрасте от 45 до 59 лет, средний возраст пациентов, страдающих МТЗ, составил $54,5 \pm 11,4$ лет.

У всех оперированных пациентов были изучены послеоперационные осложнения: транзиторная гипокальциемия (гипопаратиреоз) и стойкий гипопаратиреоз; парез возвратных гортанных нервов и послеоперационные кровотечения. Для этого, помимо клинической картины, исследовали уровень кальция и паратгормона (ПТГ) на следующий день после операции и через 1, 3, 6 месяцев после операции. При необходимости данные показатели контролировали чаще. Большинству пациентам (66,7%) до и после операции выполняли непрямую ларингоскопию или УЗИ голосовых связок для контроля состояния голосовой щели.

С целью изучения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде использовался опросник SF-36. Всего было проанкетировано 63 (42%) человека. Все пациенты были обследованы в период от 6 месяцев до 5 лет. В соответствии с периодом наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: I группа – пациенты, которых наблюдали от 6 до 18 месяцев после операции, II группа – от 18 месяцев и более. В I группе наблюдали 40 человек (30 женщин и 10 мужчин), во II – 23 человека (17 женщин и 6 мужчин). Разделение обусловлено тем, что в течение 1,5 лет клиническая картина, тиреоидный статус и общее состояние пациентов стабилизируются, у оперированных больных полноценно подбирается доза заместительной гормональной терапии, практически полностью ликвидируются все преходящие осложнения и состояния, связанные с проведенным оперативным вмешательством. В последующий период, от 18 месяцев и более, тиреоидный статус практически не меняется, что позволяет

полноценно провести оценку качества жизни пациентов.

Кроме того, при оценке качества жизни всех наблюдаемых разделили на 2 группы по нозологии, и на две категории, соответственно объему проведенного оперативного лечения. По нозологии пациентов с ДТЗ было 43 (68,3 %) человека, пациентов с МТЗ – 20 (31,7%) человек. По объему оперативного вмешательства: пациенты, которым выполнена тиреоидэктомия (ТЭ) – 49 (77,8%) человек и пациенты после субтотальной резекции щитовидной железы (СРЦЖ) – 14 (22,2 %) человек. Далее проведен анализ результатов анкетирования и составлена общая таблица пациентов по обозначенным выше группам.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и сравнения доверительных интервалов. Анализ числа наблюдений был проведен с учетом определения уровня значимости статистических различий «р». Оценку нужного количества наблюдений в работе выполняли при 95% уровне достоверности. Значимыми считались результаты, если вероятность случайности «р» меньше 5% ($p < 0,05$), что при малых выборках является критерием достаточной надежности результатов исследования. Статистические вычисления выполнялись с использованием программы Microsoft®Excel® 2016 MSO (лицензия № 00339-10000-00000-AA896).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был проведен анализ ранних послеоперационных осложнений в сравниваемых группах в зависимости от объема оперативного вмеша-

тельства. В качестве основных послеоперационных осложнений были изучены послеоперационный гипопаратиреоз, гипокальциемия и повреждение возвратного гортанного нерва (ВГН). Только в одном случае (0,66%) в раннем послеоперационном периоде наблюдали кровотечение из послеоперационной раны через 2 часа после операции, что потребовало выполнение ревизии раны и остановки кровотечения.

У 16 пациентов (10,66%) из 150 наблюдаемых пациентов отмечался преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. Из них, 14 (9,33%) случаев выявлены после проведения ТЭ, 2 (1,33%) – после выполнения СРЦЖ (таблица 1). Таким образом, среди всех 105 выполненных ТЭ, частота нарушения функции ВГН составила 13,33%, после 45 СРЦЖ – 4,44%. При этом достоверного пересечения возвратного гортанного нерва интраоперационно не было. Голосовая функция у большинства пациентов, – 14 больных, – восстановилась в период госпитализации в течение 6 суток после операции; 2 пациентам после ТЭ потребовалась консультация фонолога на амбулаторном этапе. Голосовая функция ВГН у данных пациентов восстановлена в течение 6 месяцев.

Нарушение функции ВГН подтверждали и при помощи УЗИ гортани, и при непрямой ларингоскопии. При одностороннем парезе нарушения дыхания не было, отмечалась осиплость голоса, проявляющаяся с 1 суток. При этом, в группе пациентов с ДТЗ и МТЗ количество осложнений было одинаковым – по 8 человек, чаще данное осложнение возникало у женщин – 14 (9,33%) от всех оперированных пациентов (таб. 1).

Таблица 1

Частота пареза ВГН в раннем послеоперационном периоде

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ		МТЗ		Всего	р
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		
Тиреоидэктомия	0	8 (5,33%)	0	6 (4,0%)	14 (9,33%)	0,005
СРЦЖ	0	0	2 (1,33%)	0	2 (1,33%)	
Итого	0	8 (5,33%)	2 (1,33%)	6 (3,99%)	16 (10,66%)	
	8 (5,33%)		8 (5,33%)			

У 34 человек (22,66% от всех оперированных пациентов) отмечали клинические проявления транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза (ТПОГПТ). Наиболее частым клиническим проявлением ТПОГПТ были парестезии в пальцах верхних конечностей, чувство «ползания мурашек» – у 34 (100%) пациентов. Положительный

симптом Хвостека отмечался у одной пациентки данной группы, у нее же на 2 сутки после операции отмечалось развитие тонических судорог верхних и нижних конечностей. Из 34 пациентов ТПОГПТ развился после выполнения ТЭ в 28 случаях, что составило 18,66% от всех оперированных, после СРЦЖ – у 6 (4%) пациентов. В группе

ДТЗ данное осложнение встречалось чаще – у 20 пациентов (таблица 2). Стойкого ТПОГПТ в исследуемых группах не было.

Таблица 2

Частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ		МТЗ		Всего	p
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		
Тиреоидэктомия	4 (2,67%)	12 (8,0%)	5 (3,33%)	7 (4,67%)	28 (18,7%)	0,005
СРЩЖ	-	4 (2,7%)	-	2 (1,33%)	6 (4,0%)	
Итого	4 (2,67%)	16 (10,7%)	5 (3,33%)	9 (6,0%)	0,005	
	20 (13,3%)		14 (9,3%)			

Уровень ионизированного кальция у всех прооперированных пациентов находился в диапазоне от 0,88 до 1,2 ммоль/л, среднее значение $1,036 \pm 0,094$ ммоль/л. У пациентов, имеющих клинику ГПТ, уровень ионизированного кальция находился в диапазоне от 0,88 до 1,05 ммоль/л, среднее значение $0,98 \pm 0,11$ ммоль/л.

Уровень паратгормона в первые сутки после операции у всех исследуемых находился в диапазоне от 4,4 до 71,1 пг/мл, среднее значение $37,2 \pm 17$. Уровень паратгормона у пациентов, имеющих клинику ПОГПТ находился в диапазоне от 4,4 пг/мл до 48,9 пг/мл, среднее значение $17,74 \pm 13,0$ пг/мл.

Пациенты, не имеющие клиники ПОГПТ, имели уровень ионизированного кальция от 0,92 до 1,2 ммоль/л, среднее значение $1,072 \pm 0,088$ ммоль/л. Диапазон значений паратгормона у данной группы пациентов составлял от 10,8 пг/мл до 77,1 пг/мл, среднее значение $43,6 \pm 20,0$ пг/мл. При этом, на фоне отсутствия клиники послеоперационного ги-

попаратиреоза, у 20 (13,33%) пациентов в первые сутки после операции уровень ионизированного кальция был ниже референсных значений (от 0,91 ммоль/л до 1,0 ммоль/л). Уровень паратгормона у данной группы пациентов находился в диапазоне от 13,1 пг/мл до 15,0 пг/мл. Следует отметить, что бессимптомная гипокальциемия наблюдалась только у пациентов, которым была выполнена ТЭ.

В первые сутки после операции среднее значение уровня ионизированного кальция у пациентов, имеющих клинику ТПОГПТ после ТЭ составило $0,97 \pm 0,1$ ммоль/л при ДТЗ и $1,01 \pm 0,06$ ммоль/л при МТЗ. После СРЩЖ уровень ионизированного кальция составил $0,91 \pm 0,1$ ммоль/л при ДТЗ и $0,94 \pm 0,007$ ммоль/л при МТЗ. Уровень паратгормона в первые сутки у пациентов, имеющих клинику ТПОГПТ после выполнения ТЭ, при ДТЗ составил $16,75 \pm 11,1$ пг/мл и $5,37 \pm 3,1$ пг/л при МТЗ. После выполнения СРЩЖ уровень паратгормона был $13,4 \pm 9,8$ пг/мл при ДТЗ и $26,5 \pm 12,7$ пг/л при МТЗ (таблица 3).

Таблица 3

Средние значения ионизированного кальция и паратгормона в 1-е сутки после операции при наличии клиники транзиторного ПОГПТ.

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ		МТЗ	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	Паратгормон, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	Паратгормон, пг/мл
ТЭ	$0,97 \pm 0,1$	$16,75 \pm 11,1$	$1,01 \pm 0,06$	$5,37 \pm 3,1$
СРЩЖ	$0,91 \pm 0,1$	$13,4 \pm 9,8$	$0,94 \pm 0,007$	$26,5 \pm 12,7$
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы следует, что достоверно значимых отличий при сравнениях уровня ионизированного кальция и паратгормона у пациентов с ДТЗ при наличии клиники ТПОГПТ и выполнении операции ТЭ или СРЩЖ нет.

Уровень ионизированного кальция и паратгормона в первые сутки после операции у пациентов, не имеющих клинику ПОГПТ, представлен в таблице 4.

Таблица 4

Средние значения ионизированного кальция и паратгормона в 1-е сутки после операции у пациентов без клиники ПОГПТ.

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ		МТЗ	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	Паратгормон, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	Паратгормон, пг/мл
ТЭ	0,98±0,1	33,03±14,7	1,03±0,07	54,4±19,78
СРЦЖ	1,12±0,04	33,6±11,5	1,11±0,05	45,06±20,56
р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы следует, что достоверно значимых отличий при сравнениях уровня паратгормона у пациентов с ДТЗ и ионизированного кальция у пациентов с МТЗ при отсутствии клиннки транзитного ПОГПТ и объема выполнений операции

нет. Согласно проведенному исследованию, общая оценка качества жизни пациентов по шкале SF-36 в период от 6 до 18 месяцев и более 18 месяцев представлена в таблице 5.

Таблица 5

Оценка качества жизни пациентов в зависимости от длительности послеоперационного периода

Показатель оценки качества жизни	Периоды наблюдения		
	I группа (6 – 18 мес.)	II группа (18 мес. и более)	р
PF	73,57±29,8	72,5±34,52	0,01
RP	73,21±2,3	64,06±47,91	0,01
BP	78,60±20,45	74,09±31,21	0,01
GH	70,21±24,60	71,06±21,35	0,01
VT	55,82±25,55	67,03±22,43	0,01
SF	90,88±12,5	87,85±24,31	0,01
RE	71,79±33,33	69,06±18,49	0,01
MH	66,28±18,37	77,75±21,64	0,01

Опираясь на результаты, можно сделать вывод, что качество жизни пациентов после операции существенно не меняется независимо от длительности послеоперационного периода.

Качество жизни у пациентов и с ДТЗ и МТЗ в послеоперационном периоде в целом было примерно одинаковым (таблица 6).

Таблица 6

Оценка качества жизни пациентов с ДТЗ и МТЗ в отдаленном послеоперационном периоде

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ (n=43)	МТЗ (n=20)	р
PF	80 ±43,7	67,2±28,7	0,005
RP	69,4±46,3	75±45,8	0,229
BP	79,2±46,3	75,4±28,7	0,004
GH	71,9±30,1	61,4±21,3	0,005
VT	72,8 ±31,2	61,8±25,7	0,005
SF	79,3±11,57	93,7±21,5	0,005
RE	72,2 ±46,3	75±46,1	0,004
MH	70,8 ±23,6	69,5±24,2	0,007

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных показателей успеха хирургического лечения пациентов с ТФЗ является отсутствие осложнений в послеоперационном периоде и хорошее качество жизни. Нами была проведена объективная оценка частоты гипокальциемии и преходящего пареза ВГН. Согласно литературным данным, частота данных осложнений составляет от 2 до 10% случаев: нарушения со стороны ВГН от 0,3 до 13,5%, функции околощитовидных желез – от 3,5 до 34,2% [2; 3]. Нами представлены собственные результаты: транзиторные нарушения со стороны ВГН наблюдали в 10,66% и транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз в 22,66%, что сравнимо с мировой статистикой. При этом было выявлено, что при выполнении ТЭ частота этих осложнений возрастает. Выходом из данной ситуации мы видим в более тщательном отборе пациентов на оперативное лечение, считая приоритетным направлением радиойодтерапию; широкое внедрение и использование интраоперационных инструментальных методов визуализации ВГН и ОЩЖ, что по разным причинам в настоящее время не всегда возможно; при опасности повреждений ОЩЖ или ВГН во время оперативного вмешательства выполнять СРЦЖ. Оценка качества жизни пациентов также показывает, что, несмотря на различные сроки наблюдения, более лучшее качество жизни отмечается у пациентов, которым выполнялась СРЦЖ. Шесть показателей качества жизни шкалы SF-36 из восьми значительно превосходят у пациентов после СРЦЖ, по сравнению с пациентами после ТЭ. При этом ни период наблюдения, ни нозология не имели статистически значимых отличий в оценке качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшая частота преходящего пареза ВГН и ТГПТ выявляется при увеличении объема оперативного вмешательства. При выполнении ТЭ парез ВГН встречался в 13,33% случаев, при выполнении СРЦЖ – в 4,44% случаев, т.е. тиреоидэктомия увеличивает риск повреждения ВГН в 3 раза. Частота ТГПТ при ТЭ также увеличивается по сравнению с СРЦЖ в 2,5 раза: после выполнения ТЭ наблюдается в 28,57%, после СРЦЖ – в 11,5%.

2. Качество жизни пациентов после операции в большей степени зависит от общего физического или психологического состояния, при этом время, прошедшее после операции, не влияет на его улучшение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Крючкова Н. Ю., Филиппова Е. А., Даманская Н. П., Белых Т. Н., Девяткина Н. П. Методическое пособие «Заболевания щитовидной железы. Роль медицинского работника в профилактике заболеваний щитовидной железы» Доступно по: https://cpkrz-omsk.ru/wp-content/uploads/2019/05/Zabolev_shitov_jelezi.pdf. Ссылка активна на 15.03.2022
2. Стародубов В. И., Сон И. М., Сененко А. Ш., Савченко Е. Д., Дзюба Н. А., Захарченко О. О., Терентьева Д. С. Информационно-аналитический обзор «Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации». Доступно по : https://mednet.ru/images/materials/statistika/starodubov_i_soavtitogi_dispanserizacii_vzr_naseleniya_2013-2018_gg.pdf. Ссылка активна на 15.03.2022
3. Сененко А. Ш., Савченко Е. Д., Сон И. М., Захарченко О. О., Терентьева Д. С., Дзюба Н. А. Результаты диспансеризации 2013-17 гг.: распределение обследованного населения по группам здоровья. Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». 2019;1. Доступно: <http://www.healthproblem.ru/magazines?text=221>. Ссылка активна на 15.03.2022.
4. Melikyan A. A., Menkov A. V. Postoperative hypoparathyroidism: prognosis, prevention, and treatment (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020;12(2):101-110, doi:10.17691/stm2020.12.2.13
5. Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Крупинова Ю. А., Мирная С. С., Ким И. В., Кузнецов Н. С., Андреева Е. Н., Каронова Т. Л., Крюкова И. В., Мудунов А. М., Слепцов И. В., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Дедов И. И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (4): 68-83. doi:10.14341/probl12800
6. Гумматов А. Ф., Аббасов А. Г., Исмаилов А. К., Гасымов Э. М. Причины гипокальциемии после операций на щитовидной железе. *Казанский мед. ж.* 2020;101(2):206–211. doi: 10.17816/KMJ2020-206.
7. Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Айнетдинова А. Р., Мокрышева Н. Г. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(5): 7–14. doi: 10.14341/probl12675.
8. Яневская Л. Г., Каронова Т. Л., Слепцов И. В., Борискова М. Е., Бахтиярова А. Р., Иванова Е. В., Погосян К. А., Фарафонова У. В., Андреева А. Т., Цой У. А., Гринёва Е. Н. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. Кли-

ническая и экспериментальная тиреоидология. 2019;15(1):19-29. doi:10.14341/ket10213.

9. Чойнзонов Е. Л., Балацкая Л. Н., Чижевская С. Ю., Черемисина О. В., Красавина Е. А., Жуйкова Л. Д. Голосовая реабилитация больных с односторонними парезами гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2018;64(6):356-362. doi: 10.14341/probl9589.

10. Даришева Д. А. Качество жизни как интегральный показатель физического, социального и психологического благополучия. Вестник КАЗНМУ. 2012;2:292-293.

REFERENCES

1. Kryuchkova N. Y., Filippova E. A., Damanskaya N. P., Belykh T. N., Devyatkina N. P. Methodological handbook «Thyroid diseases. The role of the health worker in the prevention of thyroid diseases» (In Russ). Available at: https://cprkz-omsk.ru/wp-content/uploads/2019/05/Zabolev_shitov_jelezi.pdf. Accessed March 15, 2022.
2. Starodubov V. I., Son I. M., Senenko A. S., Savchenko E. D., Dzyuba N. A., Zakharchenko O. O., Terentyeva D. S. Information and analytical review «The results of dispensary examination of certain groups of adult population of the Russian Federation». (In Russ). Available at: https://mednet.ru/images/materials/statistika/starodubov_i_soavtitogi_dispanserizacii_vzr_naseleniya_2013-2018_gg.pdf. Accessed March 15, 2022.
3. Senenko A. Sh., Savchenko E. D., Son I. M., Zakharchenko O. O., Terentyeva D. S., Dzyuba N. A. Results of the 2013-17 clinical examination: distribution of the examined population by health groups. Scientific and practical peer-reviewed journal «Modern problems of health care and medical statistics». 2019;1. (In Russ). Available at: <http://www.healthproblem.ru/magazines?text=221>. Accessed March 15, 2022.
4. Melikyan A. A., Menkov A. V. Postoperative hypoparathyroidism: prognosis, prevention, and treatment (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020;12(2):101-110, doi:10.17691/stm2020.12.2.13.
5. Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Krupinova S. A., Mirnaya S. S., Kim I. V., Kuznetsov N. S., Andreeva E. N., Karonova T. L., Kryukova I. V., Mudunov A. M., Sleptsov I. V., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Dedov I. I. Review of clinical guidelines on hypoparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67 (4): 68-83. doi:10.14341/probl12800.
6. Hummatov A. F., Abbasov A. H., Ismayilov A. K., Gasymov E. M. Causes of hypocalcemia after thyroid surgery. *Kazan medical journal*. 2020;101(2):206–211. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ2020-206.
7. Kovaleva E. V., Ajnetdinova A. R., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Evaluation of chronic hypoparathyroidism course according to the Database of Endocrinology Research Centre. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):7–14. (In Russ). doi: 10.14341/probl12675.
8. Yanevskaya L. G., Karonova T. L., Sleptsov I. V., Boriskova M. E., Bakhtiyarova A. R., Ivanova E. V., Pogolian K. A., Farafonova U. V., Andreeva A. T., Tsoi U. A., Grineva E. N., Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):19-29. (In Russ) doi:10.14341/ket10213.
9. Choyznzonov E. L., Balatskaya L. N., Chizhevskaya S. Yu., Cheremisina O. V., Krasavina E. A., Zhuikova L. D. Voice rehabilitation of patients with unilateral laryngeal paresis after thyroid cancer surgery. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):356-362. (In Russ). doi: 10.14341/probl9589.
10. Darisheva D. A. Quality of life as an integral index of physical, social and psychological well-being. *Vestnik KAZNEMU*. 2012; 2. 292-293. (In Russ.)

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64-089.819.843+616.15:599.323.4

ВЛИЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У КРЫС С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Михайличенко В. Ю.¹, Пилипчук А. А.¹, Бондаренко Н. Н.², Бутырский А. Г.¹, Костямин Ю. Д.¹,
Маслов Я. Я.³, Самарин С. А.¹

¹Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия;

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, проспект Ильича, 16, Донецк;

³Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, 91045, ЛНР, город Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1Г

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», E-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, Professor of the Department of General Surgery, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, E-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

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

Pilipchuk A. A., <http://orcid.org/0000-0001-6788-4363>

Bondarenko N. N., <http://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

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

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

Maslov Ya. Ya., <http://orcid.org/0000-0002-4077-4786>

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

РЕЗЮМЕ

Значительный успех терапевтических и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца, позволяет достичь хороших результатов лечения, однако возникновение инфаркта миокарда (ИМ) на фоне сахарного диабета (СД), обладает специфичностью течения и требует особого подхода в лечении. Цель нашего исследования изучить особенности метаболизма у крыс с СД и ИМ, а также метаболическое перепрограммирование после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и бета-клеток поджелудочной железы. Материал и методы. В эксперименте нами было сформировано 4 группы животных по 24 в каждой: группа контроля – здоровые животные Wistar-Kyoto, которые служили нормой для изучаемых показателей; 1 группа – животные, которым на фоне экспериментального СД моделировали ИМ путем перевязки левой желудочной артерии после первого ответвления; 2 группа – на фоне экспериментального СД и ИМ на 2-е сутки после моделирования проводили трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) крысы, взятых из костного мозга трубчатых костей; 3 группа – крысам с моделью СД+ИМ на 2 сутки после моделирования производили трансплантацию МСК и бета-клеток поджелудочной железы (БКПЖ) крысы. Результаты. Установлено, что аденозиндезаминаза (АДА) играет важную роль при гипоксическом типе метаболизма. Гораздо меньше информации об изменении активности АДА в эритроцитах. Так, при ИМ не установлено достоверных различий активности АДА между группами здоровых животных и крыс с ИМ (102 ± 32 и 170 ± 48 нмоль/минхл соответственно ($t=1,17$; $p>0,05$). Так же не наблюдалась разница в группах ИМ и ИМ+трансплантация МСК – 83 ± 31 нмоль/минхл ($t=1,5$; $p>0,05$). Выводы. Таким образом, трансплантация МСК вызывает положительный метаболический эффект. Трансплантация МСК сопровождается снижением активности ферментов АДА, ЛДГ в поврежденном миокарде, что косвенно свидетельствует о повышении энергообразующих субстратов и снижении степени ишемии миокарда. Снижение накопления продуктов перекисного окисления липидов и напряжение неферментативного звена антиоксидантной защиты является хорошим прогностическим критерием восстановления функциональной активности поврежденного миокарда.

Ключевые слова: сахарный диабет, инфаркт миокарда, мезенхимальные стволовые клетки, бета-клетки поджелудочной железы.

EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND PANCREATIC BETA-CELLS TRANSPLANTATION ON BLOOD PLASMA METABOLIC INDICATORS IN RATS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

Mikhailichenko V. Yu.¹, Pilipchuk A. A.¹, Bondarenko N. N.², Butyrsky A. G.¹, Kostyamin Yu. D.¹, Maslov Ya. Ya.³, Samarina S. A.¹

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation;

²National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DNR;

³St. Luka LSMU, Lugansk, LNR.

SUMMARY

Significant success of therapeutic and surgical methods of treatment of ischemic heart disease allows achieving good results, however, the occurrence of myocardial infarction (MI) against the background of diabetes mellitus (DM) has a specific course and requires a special approach in treatment. The goal: to study the features of metabolism in rats with DM and MI, as well as metabolic reprogramming after transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) and pancreatic beta cells (PBCs). Methods. In the experiment we used 96 rats shared for 4 groups: the control group - healthy Wistar-Kyoto animals, which were the norm for studied parameters; group 1 - animals in which, against the background of experimental DM, MI was simulated by ligation of the left gastric artery after the first branch; group 2 - against the background of experimental DM and MI on the 2nd day after the simulation, transplantation of rat's MSCs sampled from the bone marrow of tubular bones was done; group 3 - rats with DM+MI model got transplantation of MSCs and rat's PBCs on the 2nd day after modeling. Results. It was demonstrated that adenosinedesaminase (ADA) plays an important role in the hypoxic type of metabolism. There is less information about ADA activity in erythrocytes. Thus, with MI, no significant differences in ADA activity were found between groups of healthy animals and rats with MI (102 ± 32 and 170 ± 48 nmol/min \times l, respectively, $t=1.17$; $p>0.05$). Also, there was no difference in the groups of MI and MI + MSC transplantation - 83 ± 31 nmol/min \times l ($t=1.5$; $p>0.05$). Conclusions. Thus, MSCs transplantation causes a positive metabolic effect. MSC transplantation is accompanied by a decrease in the activity of ADA and LDH enzymes in the damaged myocardium, which indirectly indicates an increase in energy-producing substrates and a decrease in the degree of myocardial ischemia. A decrease in the accumulation of lipid peroxidation products and the tension of the non-enzymatic link of antioxidant protection is a good prognostic criterion for the restoration of the functional activity of the damaged myocardium.

Key words: diabetes mellitus, myocardial infarction, mesenchymal stem cells, pancreatic beta-cells.

Более 80% смертности при сахарном диабете I типа (СД1) связано с патологией сердечно-сосудистой системы. Инфаркт миокарда (ИМ) в этой структуре занимает более трех четвертей случаев. Установлено, что более 50% пациентов умирают от инфаркта миокарда на фоне СД1 в течении первых 5 лет [1]. Современный метод лечения ИМ на фоне СД, заключается в постановке стентов в коронарные артерии, однако, в случае мультифокального периферического поражения, либо при ранее уже выполненных аортокоронарного шунтирования или стентирования, такая процедура либо не выполнима, либо малоэффективна, что побуждает исследователей к поиску новых методов коррекции ишемии миокарда на фоне хронической гипергликемии [2; 3]. У пациентов с СД и ИМ наблюдали повышение в сыворотке крови уровня эндогенных малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, что свидетельствует о наличии окислительного стресса при СД и ИМ [4]. В условиях же эксперимента при индукции СД на этапе формирования постинфарктного ремоделирования [5] установили повышение адаптационной способности миокарда, что проявлялось торможением повышения активности процессов перекисного окисления липидов и поддержанием силовых интервальных реакций миокарда, связанных с Ca²⁺-транспортными си-

стемами саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Однако, в отличие от клинических данных, однозначно указывающих на снижение устойчивости диабетического сердца к ишемии, результаты экспериментальных исследований метаболических реакций сердца, функционирующего в условиях сочетанной патологии (сахарный диабет и ИМ), остаются достаточно противоречивыми. Так, в ряде исследований отмечается парадоксально высокая устойчивость миокарда к ишемии (in vivo и in vitro) у взрослых животных с кратковременным стрептозотоциновым диабетом [6; 7]. Следует учитывать тот факт, что нарушения энергетического метаболизма сердца, проявляющиеся желудочковой дисфункцией у пациентов с СД1, играют фундаментальную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии, но не связаны с ишемическим поражением сердца [8]. Изучение закономерностей изменения метаболизма миокарда во время ишемии на фоне СД откроет широкие возможности для медикаментозного воздействия.

В условиях ишемии предпочтительным путем метаболизма для миокарда является более экономный в отношении расходования кислорода путь – анаэробный гликолиз. В результате активации анаэробного гликолиза накапливается лактат, потенцирующий внутриклеточный ацидоз, разобщаются процессы гликолиза и цикла Кребса,

метаболические процессы смещаются от окисления глюкозы к β -окислению свободных жирных кислот. Последние подавляют окисление глюкозы в миокарде [9] и, являясь основным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ), оказывают повреждающее действие на мембраны клеток. В совокупности данные патогенетические звенья замыкаются в патологический порочный круг, усугубляющий ишемию кардиомиоцитов [10; 11].

Усиление образования активных форм кислорода и активация процессов ПОЛ при сахарном диабете, инфаркте миокарда является известным фактом и отмечается в работах многих авторов [12; 13]. При моделировании в эксперименте нарушений коронарного кровообращения выявили одинаковую динамику изменений ПОЛ, ТБА-активных продуктов и диеновых конъюгатов в ткани миокарда и сыворотке крови крыс, что позволяет экстраполировать концентрацию ТБАБ и ДК в сыворотке крови и на миокард [14].

Цель исследования – изучить особенности метаболизма у крыс с СД и ИМ, а также метаболическое перепрограммирование после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и бета-клеток поджелудочной железы (БКПЖ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте нами было сформировано 4 группы крыс по 24 в каждой: группа контроля – здоровые животные Wistar-Kyoto, которые служили нормой для изучаемых показателей; 1 группа – животные которым на фоне экспериментального СД моделировали ИМ путем перевязки левой желудочной артерии после первого ответвления; 2 группа – на фоне экспериментального СД и ИМ на 2-е сутки после моделирования проводили трансплантацию МСК крысы, взятых из костного мозга трубчатых костей; 3 группа – крысам с моделью СД+ИМ на 2 сутки после моделирования производили трансплантацию МСК и БКПЖ крысы.

СД моделировали путем подкожного введения крысам водного раствора аллоксана (Alloxan Tetrahydrate фирмы Fluka-Sigma (Германия)) в дозе 200 мг/кг. После растворения кристаллов вещества стерильность раствора обеспечивали путем пропускания его через мембрану Millex-GV с фильтром 0,22 м фирмы MILLIPORE (Франция) и помещали в стерильные закатанные флаконы. Для уменьшения смертности от гипогликемической комы животным через 2-4 часа после контроля уровня глюкозы крови давали пить воду с сахаром.

Для получения культуры МСК использовали костный мозг здоровых крыс. Для предотвращения бактериальной контаминации их промывали физиологическим раствором, содержащим анти-

биотики. Костный мозг трубчатых костей крыс обрабатывали механически и ферментативно, затем помещали в термостат при 37°C на 10-15 минут. Через 10-15 минут заингибированную клеточную суспензию центрифугировали и сливали супернатант. Клеточный осадок заливали ростовой средой, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (Биолот, Санкт-Петербург) и помещали в культуральный матрас. Клеточный осадок ресуспендировали в ростовой среде Игла (Биолот, Санкт-Петербург), содержащей 10% ЭТС (Биолот, Санкт-Петербург). Клетки, в количестве $1,5-2,0 \times 10^6$ кл/мл, помещали в культуральный флакон и культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C с 5% содержанием CO_2 и 95% влажности. Среду заменяли через каждые три дня. Перед трансплантацией конфлуэнтную культуру клеток промывали буферным раствором и переводили в суспензию, используя стандартный раствор трипсина (2,5 г) на растворе Хэнкса без Mg^{2+} и Ca^{2+} (Sigma, USA). Ингибировали суспензию клеток добавлением сыворотки, затем центрифугировали, супернатант удаляли и суспензию клеток в физиологическом растворе отдавали на трансплантацию. Культуру клеток вводили крысам в бедренную вену из расчета 1 000 000 клеток на 1 животное.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови оценивали путем измерения концентрации ТБК-активных продуктов, полученных в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ), МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) плазмы крови и белков плазмы гаптоглобина (ГГ) и церулоплазмينا (ЦП) определяли на приборе Cobas Integra 400+ с использованием стандартных оригинальных наборов фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария).

Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка, что позволило использовать его даже при небольшой выборке ($n < 30$). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при вероятности ошибки I рода $p = 0,05$. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами при моделировании ИМ в 1-й группе крыс установлено достоверное увеличение содержания ТБК-активных продуктов плазме крови в 2,57 раза (с $1,09 \pm 0,1$ до $2,81 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$)). Активные формы кислорода в патоло-

гически высоких концентрациях вступают в реакцию и повреждают как липиды, так и белки клеточных мембран и компоненты сыворотки крови. В большинстве случаев при заболеваниях, сопровождающихся нарушением ПОЛ, в крови изменяются концентрации острофазных белков ГГ и ЦП, которые принимают непосредственное участие в обеспечении антиокислительной активности органов и тканей.

У крыс 2-й группы, которым осуществляли трансплантацию МСК, прирост содержания ТБК-активных продуктов был менее выраженным, чем в 1-й группе, однако превышал контроль на 59,6% ($p < 0,05$), что свидетельствует, о минимизации повреждающего фактора трансплантацией МСК и снижения интенсивности ПОЛ. Абсолютные

значения данного показателя составили $1,74 \pm 0,5$ мкмоль/л и достоверно отличались от такового у здоровых животных ($p < 0,05$). Представляет интерес более выраженное увеличение концентрации ЦП (на 62,87%; $p < 0,05$), чем ГГ (на 34,8%; $p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными. При этом отсутствовала достоверная разница в уровне ГГ между животными 1-й и 2-й групп ($p > 0,05$). Сохраняющееся в плазме крови животных 2-й группы повышение ТБК-активных продуктов, несмотря на компенсаторное повышение содержания ЦП и ГГ, свидетельствует либо о недостаточной антиокислительной мощности данных белков плазмы крови, либо о сохранении их как маркеров острого воспалительного процесса, вызванного ИМ.

Таблица 1

Показатели ПОЛ и антиоксидантного статуса кардиомиоцитов в эксперименте

Условия эксперимента	Содержимое белков плазмы		ТБК-активные продукты, мкмоль/л
	ГГ, мг/дл	ЦП, мг/дл	
Контроль n=24	$37,3 \pm 4,2$	$13,2 \pm 1,1$	$1,09 \pm 0,1$
Группа 1 n=24	$58,2 \pm 6,1^*$	$15,5 \pm 4,1$	$2,81 \pm 0,8^*$
Группа 2 n=24	$50,3 \pm 4,3^*$	$21,5 \pm 3,1^*$	$1,74 \pm 0,5^*$
Группа 3 n=24	$42,1 \pm 3,1$	$25,3 \pm 2,8^*$	$1,18 \pm 0,4^*$

Примечания: * - различие между нормой и изучаемой группой достоверно ($p < 0,05$).

Нами изучены биохимические маркеры метаболической активности кардиомиоцитов при со-

четанном воздействии СД и ИМ, а также после трансплантации МСК и БКПЖ (таблица 2).

Таблица 2

Биохимические маркеры метаболической активности кардиомиоцитов в эксперименте

Условия эксперимента	Активность ферментов			
	МВ-КК, Е/л	АСТ, Е/л	АДА, нмоль/мин·л	ЛДГ, Е/л
Контроль n=24	5125 ± 123	150 ± 22	102 ± 32	780 ± 101
ИМ n=24	$7700 \pm 140^*$	$273 \pm 15^*$	$170 \pm 48^*$	$1071 \pm 215^*$
ИМ+МСК n=24	$5856 \pm 129^{**}$	$262 \pm 28^*$	$83 \pm 31^*$	$671 \pm 150^{**}$
ИМ+МСК+БК n=24	5486 ± 132	196 ± 18	$78,9 \pm 24^*$	$650 \pm 124^*$

Примечание: * - различие между нормой и сравниваемой группой достоверно ($p < 0,05$); ** - различие между группами ИМ и ИМ с трансплантацией МСК достоверно ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении содержания ГГ в 1-й группе крыс мы обнаружили его повышение при ИМ на 56% (с 37 ± 8 до 58 ± 6 мг/дл; $p < 0,05$), в то время как концентрация ЦП превысила контрольные значения лишь на 17,4% ($p > 0,05$). Это может быть обусловлено основной функцией ГГ – необратимым связыванием со свободным гемоглобином и формированием таким образом прочного комплекса,

обладающего пероксидазной активностью и препятствующего развитию свободнорадикальных окислительных реакций [15]. Менее выраженная реакция медь-содержащего ЦП может отражать инертность неферментативного антиоксиданта плазмы крови, а также сохранение резервов фермента дыхательной цепи митохондрий цитохром С-оксидазы.

Выявленное в нашей работе значительное повышение активности ПОЛ в виде прироста кон-

центрации ТБК-активных продуктов обусловлено развитием обширной зоны ишемии миокарда и сахарного диабета, что согласуется с данными [16]. Так, показано, что продукты ПОЛ действуют на липидную фазу мембран кардиомиоцитов, делая их проницаемыми для ионов водорода и кальция, это, в свою очередь, приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и энергетическому дефициту клетки.

Наименее выраженные изменения концентрации ТБК-активных продуктов имели место у крыс 3-й группы, у которых на фоне СД и ИМ осуществляли трансплантацию МСК и БКПЖ. Уровень ТБК-активных продуктов недостоверно превысил контрольный на 8,25% ($p > 0,05$). Большая количественная разница отмечалась в содержании белков плазмы – минимальный по сравнению с другими группами прирост окислительной активности ГГ на 12,86% (с 37 ± 8 до 42 ± 4 мг/дл; $p < 0,05$), при максимальном увеличении уровня ЦП на 91,66% (с $13,2 \pm 1,1$ до $25,3 \pm 2,8$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Это может свидетельствовать о более выраженной активации медь-зависимых реакций метаболизма: энергозависимого цитохром С-оксидаза-опосредованного процесса пролиферации, индуцированного проангиогенными медиаторами (интерлейкины 1, 6, 8, фибронектин, ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов) ангиогенеза, подвижности эндотелиальных клеток [17]. Кроме того, стабилизация БКПЖ углеводного профиля, приводит не только к нормализации ПОЛ и усилению антиоксидантной защиты клеток, но и вызывает компенсаторную функциональную и анатомическую адаптацию микроциркуляции к ишемическим условиям, минимизируя степень диабетических нарушений обмена веществ. В сочетании с угнетением активности ПОЛ сдвиг энергетического обмена в сторону гликолитической продукции АТФ может способствовать получению более высокой функциональной активности Ca^{2+} -транспортной системы саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов при сочетанной патологии у крыс 3-й группы. Полученные нами данные соответствуют результатам других исследователей. Так, было показано, что АТФ, образующийся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для Ca^{2+} -транспортной системы саркоплазматического ретикула [18].

Поскольку ИМ представляет собой воспалительно-репаративный процесс, то воспалительные сигналы способствуют метаболическим нарушениям, сердечной дисфункции при диабетической кардиомиопатии, ухудшают энергетику кардиомиоцитов в ответ на метаболический стресс.

Степень повреждения миокарда при ИМ оценивали по активности кардиоспецифических ферментов креатининкиназы (МВ-КК) и АСТ. Так, при моделировании ИМ уже через сутки возникает значительное повышение МВ-КК с 5125 ± 123 до 7700 ± 140 Е/л ($p < 0,001$), что свидетельствует об крупноочаговом ИМ у крыс. Существует различие в данных этого показателя между группами ИМ и ИМ+трансплантация МСК, в группе с трансплантацией МСК уровень МВ-КК равняется 5856 ± 129 Е/л, что значительно меньше, чем при ИМ у нелеченых животных ($p < 0,001$) и не отличается от показателей здоровых животных ($p > 0,05$). Менее специфическим для объема ИМ, оказался АСТ, так в группе с ИМ она повысилась с 150 ± 22 до 273 ± 15 Е/л ($p < 0,001$). В группе с трансплантацией МСК данный показатель равнялся 262 ± 28 Е/л, что не отличалось от группы с ИМ ($p > 0,05$) и было значительно выше чем в норме ($p < 0,01$). В 3 группе также, как и 1 и 2, отмечается повышение МВ-КК и АСТ, однако следует отметить, что изучаемые показатели, гораздо ниже, что свидетельствует о протективном действии трансплантации микс-культуры клеток.

Таким образом, можно сделать выводы, что при обширном ИМ происходит повышение МВ-КК и АСТ, что свидетельствует о развитии воспаления. При этом продукция цитокинов и передача метаболических сигналов, таких как лактат, могут привести к дальнейшему метаболическому перепрограммированию и, в конечном итоге, к клеточной дисфункции.

Об уровне кислородного снабжения кардиомиоцитов судили по активности ферментов АДА эритроцитов и ЛДГ плазмы крови. Защитные эффекты аденозина при ишемии показаны в многочисленных работах. Установлено, что АДА играет важную роль при гипоксическом типе метаболизма. Гораздо меньше информации об изменении активности АДА в эритроцитах. Так, при ИМ не установлено достоверных различий активности АДА между группами здоровых животных и крыс с ИМ, 102 ± 32 и 170 ± 48 нмоль/мин \times л соответственно ($p > 0,05$). Так же не наблюдалась разница в группах ИМ и ИМ+трансплантация МСК – 83 ± 31 нмоль/мин \times л ($p > 0,05$).

Значения ЛДГ в группе с ИМ значительно выше, чем в группе здоровых животных 1071 ± 215 и 780 ± 101 Е/л соответственно ($p < 0,05$). В группе с трансплантацией МСК он равнялся 671 ± 150 Е/л, что не отличалось от нормальных показателей ($p > 0,05$) и было гораздо ниже, чем в группе животных с ИМ ($p < 0,05$). В 3-й группе, также значительно ниже показатели ЛДГ и АДА по сравнению с 1 и 2 группами, что косвенно свидетельствует о снижении стимулирующего действия глюкозы на гликолиз, увеличении оксигенации

миокарда и активации аэробных путей окисления энергетических субстратов.

Стимуляция аденозином постсинаптических А1-аденозиновых рецепторов, локализованных в пуринергических синапсах, расположенных на клеточных мембранах сократительных кардиомиоцитов предсердий и желудочков сердца, вызывает уменьшение содержания в них цАМФ и, следовательно, понижение сократимости сердечной мышцы, т.е. реализуется отрицательное инотропное действие аденозина. Помимо специфического действия на А1-аденозиновые рецепторы, аденозин уменьшает активирующее действие на сердце катехоламинов. При остром отрицательном энергетическом балансе миокарда увеличивается образование аденозина за счет деградации пула АТФ. Возникающее в результате внутриклеточное накопление аденозина благотворно влияет на микроциркуляцию, а также на клеточный метаболизм. Выявленное нами снижение активности АДА после трансплантации МСК сохраняет пул

аденозина и является хорошим прогностическим признаком.

Кроме того, трансплантированные МСК благодаря своим непрогениторным функциям (паракринной передаче сигналов и межклеточным взаимодействиям) могут изменять иммунный ответ хозяина и способствовать заживлению эндогенных тканей после ИМ, что приводит к улучшению результатов лечения пациентов. Паракринная передача сигналов МСК достигается за счет секреции растворимых факторов, включая TGF- β , фактор роста гепатоцитов, фактор стромальных клеток-1, оксид азота, гемоксигеназу-1, IL-6, PGE 2 и индоламин 2, 3-диоксигеназа [19-21]. Эти факторы усиливают иммуномодулирующее действие МСК, подавляя рекрутирование, активацию и пролиферацию провоспалительных лимфоцитов и способствуя продукции иммуномодулирующих регуляторных Т-клеток. Они также играют ключевую роль в поляризации макрофагов в сторону репаративного фенотипа M2 (Рис.1).



Рис. 1. Патогенетическое обоснование трансплантации МСК и БКПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Кардиомиопластика МСК вызывает положительный метаболический эффект. Трансплантация МСК сопровождается снижением активности ферментов АДА, ЛДГ в поврежденном миокарде, что косвенно свидетельствует о повы-

шении энергообразующих субстратов и снижении степени ишемии миокарда.

2. Снижение накопления продуктов ПОЛ и напряжение неферментативного звена антиоксидантной защиты является хорошим прогностиче-

ским критерием восстановления функциональной активности поврежденного миокарда.

3. Использование трансплантации микс-культуры МСК и БКПЖ, позволяет в полной мере компенсировать углеводный обмен, достичь лучших показателей в изучаемых группах по регулированию ПОЛ и активации антиоксидантной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Болатчиев Х. Л., Сабанчиева Ф. М., Болатчиева Ф. Б., Болатчиев А. Х. Морфологические особенности инфаркта миокарда при сахарном диабете 1 типа. *Успехи современного естествознания*. 2005;12:64-65.
2. Моор Р., Новрузбекова Н. Моделирование процесса лечения больных с инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета. *Центральный научный вестник*. 2017;10 (27):22-23.
3. Mykhalichenko V. Yu., Kubyshekin A. V., Samarin S. A., Fomochkina I. I., Anisimova L. V. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016;23(2):95-104.
4. Ozdemirler G, Mehmetcik G, Oztezcan S, Toker G, Sivas A, Uysal M. Peroxidation potential and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus and myocard infarction. *Horm Metab Res*. 1995;27(4):194-196. doi:10.1055/s-2007-979938.
5. Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Rebrova T. Yu., Batalov R. E., Popov S. V. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016: 2548689. doi:10.1155/2016/2548689.
6. Chen H., Shen W.-L., Wang X.-H. Paradoxically enhanced heart tolerance to ischaemia in type 1 diabetes and role of increased osmolarity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006;33(10):910-916. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04463.x.
7. Ravingerová T., Adameová A., Matejíková J. Subcellular mechanisms of adaptation in the diabetic myocardium: relevance to ischemic preconditioning in the nondiseased heart. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2010;15(4):68-76.
8. Bugger H., Abel E. D. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 2010;88(2):229-240. doi: 10.1093/cvr/cvq239
9. Stanley W C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction. *Heart Metab* 2005;27:30-3.
10. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н., Крикунова О. В., Садулаева И. А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;1:41-47.
11. Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Кремень Н.В. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М., 2008.
12. Köhler A. C., Sag C. M., Maier L. S. Reactive oxygen species and excitation-contraction coupling in the context of cardiac pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;73:92-102. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.001.
13. Wu D., Gong C.-X., Meng X., Yang Q.-L. Correlation between blood glucose fluctuations and activation of oxidative stress in type 1 diabetic children during the acute metabolic disturbance period. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(21):4019-4022. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131841.
14. Rebrova T. I., Kondrat'eva D. S., Afanas'ev S. A., Barzakh E. I. Activity of lipid peroxidation and functional state of the myocardium in remodeling of rat heart after experimental myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2007;47(6):41-45.
15. Сурикова Е. И., Горошинская И. А., Максимова Н. А., Качесова П. С., Сергеева М. М. Диагностическое значение определения уровня гаптоглобина и активности церулоплазмينا у больных раком яичников. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(2):29-33.
16. Afanasiev S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Andriyanova A. V., Kondratieva D. S., Popov S. V. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction. *J Diabetes Res*. 2018; 1780683. doi: 10.1155/2018/1780683.
17. Smith R. L, Soeters M. R, Wüst R. C. I., Houtkooper R. H. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2018;39(4):489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211
18. Yan W., Abu-El-Rub E., Saravanan S. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem cells as potential immunomodulators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(2):213-225. doi:10.1152/ajpheart.00065.2019
19. Gallo S., Sala V., Gatti S., Crepaldi T. HGF/met axis in heart function and cardioprotection. *Biomedicine* 2014;2:247-262. doi:10.3390/biomedicine2040247.
20. Ma S., Xie N., Li W., Yuan B., Shi Y., Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells.

Cell Death Differ 2014;21:216–225. doi:10.1038/cdd.2013.158.

21. Tompkins B A, Balkan W, Winkler J, Gyöngyösi M, Goliash G, Fernández-Avilés F, Hare JM. Preclinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Circ Res* 2018;122:1006–1020. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312486.

REFERENCES

1. Bolatchiev H. L. Sabanchieva F. M. Bolatchieva F. B. Bolatchiev A. Kh. Morphological features of myocardial infarction in type 1 diabetes mellitus. Success of modern natural history. 2005;12:64–65. (In Russ.)

2. Moor R., Novruzbekova N. Modeling the process of treating patients with myocardial infarction in the presence of diabetes mellitus. *Central scientific bulletin*. 2017;10 (27):22–23. (In Russ.)

3. Mykhaylichenko V. Yu., Kubyshekin A. V., Samarin S. A., Fomochkina I. I., Anisimova L. V. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016;23(2):95–104. (In Russ.)

4. Ozdemirler G., Mehmetçik G., Oztezcan S., Toker G., Sivas A., Uysal M. Peroxidation potential and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus and myocardial infarction. *Horm Metab Res*. 1995;27(4):194–196. doi:10.1055/s-2007-979938.

5. Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Rebrova T. Yu., Batalov R. E., Popov S. V. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016: 2548689. doi:10.1155/2016/2548689.

6. Chen H., Shen W.-L., Wang X.-H. Paradoxically enhanced heart tolerance to ischaemia in type 1 diabetes and role of increased osmolarity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006;33(10):910–916. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04463.x.

7. Ravingerová T., Adameová A., Matejíková J. Subcellular mechanisms of adaptation in the diabetic myocardium: relevance to ischemic preconditioning in the nondiseased heart. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2010;15(4):68–76.

8. Bugger H., Abel E. D. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 2010;88(2):229–240. doi:10.1093/cvr/cvq239

9. Stanley W C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction. *Heart Metab* 2005;27:30–3.

10. Vasyuk Yu. A., Kulikov K. G., Kudryakov O. N., Krikunova O. V., Sadulaeva I. A. Secondary

mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007;1:41–47. (In Russ.)

11. Sologub T. V., Romantsov M. G., Kremen N. V. Free radical processes and inflammation (pathogenetic, clinical and therapeutic aspects). M., 2008. (In Russ.)

12. Köhler A. C., Sag C. M., Maier L. S. Reactive oxygen species and excitation-contraction coupling in the context of cardiac pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;73:92–102. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.03.001.

13. Wu D., Gong C.-X., Meng X., Yang Q.-L. Correlation between blood glucose fluctuations and activation of oxidative stress in type 1 diabetic children during the acute metabolic disturbance period. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(21):4019–4022. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131841.

14. Rebrova T. I., Kondrat'eva D. S., Afanas'ev S. A., Barzakh E. I. Activity of lipid peroxidation and functional state of the myocardium in remodeling of rat heart after experimental myocardial infarction. *Cardiology*. 2007;47(6):41–45. (In Russ.)

15. Surikova E. I., Goroshinskaya I. A., Maksimova N. A., Kachesova P. S., Sergeeva M. M. Diagnostic value of determining the level of haptoglobin and ceruloplasmin activity in patients with ovarian cancer. *Russian medical journal*. 2015;21(2):29–33. (In Russ.)

16. Afanasiev S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Andriyanova A. V., Kondratieva D. S., Popov S. V. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction. *J Diabetes Res*. 2018; 1780683. doi:10.1155/2018/1780683.

17. Smith R. L., Soeters M. R., Wüst R. C. I., Houtkooper R. H. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2018;39(4):489–517. doi:10.1210/er.2017-00211

18. Yan W., Abu-El-Rub E., Saravanan S. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem cells as potential immunomodulators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(2):213–225. doi:10.1152/ajpheart.00065.2019

19. Gallo S., Sala V., Gatti S., Crepaldi T. HGF/met axis in heart function and cardioprotection. *Biomedicines* 2014;2:247–262. doi:10.3390/biomedicines2040247.

20. Ma S., Xie N., Li W., Yuan B., Shi Y., Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 2014;21:216–225. doi:10.1038/cdd.2013.158.

21. Tompkins B A, Balkan W, Winkler J, Gyöngyösi M, Goliash G, Fernández-Avilés F, Hare JM. Preclinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Circ Res* 2018;122:1006–1020. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312486.

УДК 617.586-002.44:616.379-008.64-092 +615.356

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ И НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАНОЦИТА-34 И ВИТАМИНА D₃

Михайличенко В. Ю.¹, Каибов И. А.¹, Бондаренко Н. Н.², Бутырский А. Г.¹, Самарин С. А.¹, Сулима А. Н.¹, Чурилов А. В.²

¹Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, проспект Ильича, 16, Донецк;

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, Professor of the department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Care, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

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

Kaibov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-7397-9470>

Bondarenko N. N., <http://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

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

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

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Churilov A. V., <http://orcid.org/0000-0003-2420-7156>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявить особенности нейтрофильно-макрофагальной реакции и возможности их модуляции путем применения Граноцита-34 и витамина D₃ у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (СДС), осложненного язвами. Материал и методы. Были обследованы и пролечены традиционным способом 180 больных двух групп: с нейропатической (1-я группа, n=80) и нейроишемической формой сахарного диабета II типа (2-я группа, n=100). В 3-ю группу вошли пациенты с язвами нейропатической (n=25) и нейроишемической (n=38) природы, у которых после первичной хирургической обработки раны осуществляли дополнительное лечение препаратом Граноцит® 34 по разработанной нами схеме и витамином D₃. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Выводы. Независимо от формы язвы у пациентов имеет место повышение NET-образующих свойств и снижение апоптотической активности нейтрофилов, что проявляется при антигенной стимуляции лейкоцитов. Использование в комплексном лечении язв Граноцит® 34 и витамина D₃ повышает обратно-пропорциональную зависимость динамики NET-образующих свойств и апоптотической активности нейтрофилов, что может быть обусловлено изменением состава мигрирующих из костного мозга гранулоцитов. Закономерности изменений баланса цитокинов сходны при нейропатической и нейроишемической формах СДС, при использовании в терапии Граноцита® 34 и витамина D₃ и свидетельствуют об активации нейтрофильно-макрофагальной фазы воспаления путем модуляции фенотипов нейтрофилов и макрофагов.

Ключевые слова: диабетическая язва, граноцит, нейтрофильно-макрофагальные реакции.

RESULTS OF DIABETIC ULCERS TREATMENT IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC AND NEUROISCHEMIC FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME USING GRANOCYTE-34 AND VITAMIN D₃

Mikhailichenko V. Yu.¹, Kaibov I. A.¹, Bondarenko N. N.², Butyrskii A. G.¹, Samarin S. A.¹, Sulima A. N.¹, Churilov A. V.²

¹Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation

²National Medical University. M. Gorky, Donetsk

SUMMARY

The goal: to identify the features of neutrophil-macrophage reactions and the possibility of their modulation by using Granocyte-34 and vitamin D₃ in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome (DFS) complicated by ulcers. Material. 180 patients of two groups were examined and treated in the conventional way: with neuropathic (Group 1, n=80) and neuroischemic type II diabetes mellitus (Group 2, n=100). Group 3 included patients with ulcers of neuropathic (n=25) and neuroischemic (n=38) origin, in whom, after primary wound debridement additional treatment was carried out with Granocyte® 34 according to the scheme developed by us and vitamin D₃. The control group consisted of 15 healthy volunteers. Conclusions. Regardless of the form of ulcers, patients have an increase in NET-forming properties and a decrease in the apoptotic activity

of neutrophils, which manifests itself during antigenic stimulation of leukocytes. The use of Granocyte® 34 and vitamin D₃ in the complex treatment of ulcers increases the inverse relationship between the dynamics of NET-forming properties and the apoptotic activity of neutrophils, which may be due to a change in the composition of granulocytes migrating from the bone marrow. The patterns of changes in the balance of cytokines are similar in neuropathic and neuroischemic forms of DFS, when Granocyte® 34 and vitamin D₃ are used in therapy, and indicate the activation of the neutrophil-macrophage phase of inflammation by modulating the phenotypes of neutrophils and macrophages.

Key words: diabetic ulcer, granocyte, neutrophil-macrophage reactions.

С сахарным диабетом (СД), по статистическим данным, во всем мире живут более 382 миллионов человек [1]. Диабетические язвы стопы (ДЯС) являются частым серьезным осложнением СД [2] и представляют собой длительно незаживающие хронические раны. Хронические раны при этом демонстрируют нарушение пространственно-временного паттерна процесса заживления, что проявляется самоподдерживающейся незавершенной фазой воспаления, неэффективностью механизмов перехода к фазе пролиферации, несмотря на адекватное лечение тканевых дефектов стопы. Признаками изменения классического течения воспалительно-репаративных реакций при ДЯС является длительная персистенция нейтрофильных гранулоцитов (НФ) в поврежденных тканях и слабо выраженная макрофагальная реакция [3], а также хронический выброс провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли (TNF α) и С-реактивного белка плазмы и бактериальная пролиферация [4].

Каковы причинно-следственные связи длительной нейтрофильной инфильтрации поврежденных тканей при СД? Очевидной причиной является бактериальная обсемененность раны [5]. Продукты повреждения тканей и катаболиты микробиома раны, являясь хематтрактантами, привлекают в зону повреждения НФ, экспансия которых не завершается спустя 3-5 дней (как в классическом варианте), а существует длительное время, приводя к хронизации воспалительного процесса. При ДЯС имеет место нарушение функциональной активности самих нейтрофилов. J. Casqueiro и C. Alves [6] выявили у больных СД дефектный хемотаксис, низкую бактерицидную активность НФ, аномальную продукцию супероксида, лейкотриенов и лизосомальных ферментов, а также изменение базального уровня внутриклеточного кальция. В работе О.В. Петраковой [7] показано, что изменение функциональной активности НФ может быть связано как минимум с двумя факторами: гипергликемией и инсулинорезистентностью/недостатком инсулина. Установлена связь между уровнем гипергликемии и снижением фагоцитарной активности полиморфноядерных клеток, способность последних к образованию псевдоподий, изменения миграционной и адгезивной активности лейкоцитов [8], а

эффектами недостатка инсулина или инсулинорезистентности являются снижение адгезивной и метаболической активности нейтрофилов [7]. Исходя из этого с целью индукции и завершения нейтрофильной фазы и перехода в макрофагальную реакцию целесообразным видится стимулирование гранулоцитопоэза колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). При инфекциях синтез Г-КСФ осуществляют эндотелиальные клетки под влиянием бактериального эндотоксина [9]. Учитывая выявленную у пациентов с ДЯС дисфункцию эндотелиальных клеток [6], обусловленную гипергликемией, целесообразным видится использование препарата Граноцит® 34 (рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ). Взаимодействие моноцитов/макрофагов и нейтрофилов в течение хронического воспаления до настоящего времени требует дальнейшего изучения. У пациентов с СД хорошо задокументировано нарушение фагоцитарной активности и дисфункция макрофагов [8], которые координируют переход от воспалительной к пролиферативной фазе и зависят от взаимодействия с НФ. В контексте регуляторных влияний на функциональную активность макрофагов представляют интерес эффекты витамина D, известного индуктора антимикробных реакций для уничтожения внутриклеточных микробов [10].

Цель исследования – выявить особенности нейтрофильно-макрофагальной реакции и возможности их модуляции путем применения Граноцита-34 и витамина D₃ у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (СДС), осложненного ДЯС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы и пролечены традиционным способом 180 больных двух групп: с нейропатической (1-я группа, n=80) и нейроишемической формой сахарного диабета II типа (2-я группа, n=100). Нейропатическую природу ДЯС диагностировали на основании верификации периферической сенсомоторной нейропатии при сохранном/незначительно нарушенном магистральном кровотоке (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) на обеих ногах 0,9). К нейроишемической форме СДС относили пациентов с дефектами покров-

ных тканей на стопах, сопровождающихся нарушениями магистрального кровотока (ЛПИ $<0,5$) и признаками периферической сенсомоторной нейропатии. В 3-ю группу вошли пациенты с ДЯС нейропатической (n=25) и нейроишемической (n=38) природы, у которых после первичной хирургической обработки раны с их письменного согласия осуществляли дополнительное лечение препаратом Граноцит® 34 по разработанном нами схеме и витамином D₃. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев.

У пациентов всех групп были сходными площадь (3,1±1,7 см² и 3,0±1,4 см² соответственно) и глубина язвенного дефекта (в среднем 2,7±1,5 мм и 2,9±1,3 мм соответственно) тканей стопы. Лейкоциты получали из гепаринизированной венозной крови (10 Ед/мл) путем отстаивания в течение 45 минут при 37°C. Количество НФ в лейкоцитарной суспензии доводили до концентрации 5×10⁶ клеток/мл путем разведения необходимым количеством фосфатного буфера (рН 7,4). Интенсивность процессов апоптоза и NET-образующих свойств НФ оценивали после инкубации клеточной взвеси в течение 150 минут при 37°C в среде RPMI-1640 («Sigma-Aldrich», США) без стимулятора (спонтанный уровень) и в присутствии растворимых продуктов *S. aureus* (стимулированный уровень) [11]. После инкубации клеточную суспензию окрашивали смесью акридинового оранжевого («Sigma», США) в концентрации 100 мкг/мл с этидиума бромидом («Sigma», США) с последующим подсчетом в люминесцентном микроскопе Axiostar plus HBO 50/AC («ZEISS», Германия) количества апоптозных и образовавшихся NET. Концентрацию цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови определяли в первые сутки госпитализации до операции и на 5-е сутки медикаментозной терапии с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ «STATISTICA 6.0» и «MedStat». При ее подтверждении нормального распределения значений показателей, параметрические данные выражались в виде среднего и стандартного отклонения. Для их сравнения использовался t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. При негауссовом распределении использовалась медиана с верхним и нижним квартилями. Для сравнения медиан использовался тест Манн-Уитни. Различия показателей считали значимым при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ДЯС при обеих формах заболевания до лечения показатели спонтанного

апоптоза (Асп) НФ были недостоверно выше контрольных значений (таблица 1). Спустя 5 суток после комплексного лечения уровень Асп НФ незначительно снижался в 1-й и 2-й группе по сравнению с таковым до лечения, однако не достигал контрольных значений. В обеих группах пациентов стимулированный апоптоз (Аст) НФ до лечения был ниже контрольного: в 1-й группе у 77,5% пациентов (p<0,001), а во 2-й группе – у 65% (p=0,009), тогда как спустя 5 суток комплексного лечения показатель недостоверно отличался от такового в контроле.

Важную роль в нейтрофил-макрофагальном взаимодействии, в дифференцировке M1 и M2 фенотипом макрофагов играют и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET). Установлено, что у пациентов 1-й и 2-й группы до лечения степень спонтанной NET-образующей способности НФ была достоверно ниже контрольной соответственно у 86,25% (p=0,003) и 71% пациентов (p=0,040) и на 5-е сутки после комплексной терапии показатель не изменялся по сравнению с таковым до лечения. До лечения в условиях стимуляции NET-образующая способность НФ возрастала как в контрольной группе, так и в группах пациентов с различными формами ДЯС. Однако, степень прироста стимулированного показателя по сравнению со спонтанным была различной: при нейропатической форме – в 4,62 раза (p=0,005), при нейроишемической – в 4,87 раза (p=0,003) (против 1,93 в контрольной группе). Спустя 5 суток после лечения прирост данного показателя снизился, но по-прежнему превышал контрольный соответственно в 3,43 (p=0,018) и 3,16 раза (p=0,025). Характерно, что при обеих формах ДЯС стимулированная NET-образующая способность НФ на 5-е сутки терапии снижалась по сравнению с таковой до лечения – в большей степени при нейроишемической форме (на 37,2%, p=0,016), чем при нейропатической (на 23,1%, p=0,010).

Эффекты НФ на макрофагальную реакцию оценивали по динамике плазменного уровня цитокинов до и на 5-е сутки комплексной терапии.

До комплексного лечения у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой ДЯС наблюдалась сходная динамика продукции цитокинов. Значимый прирост имел место в содержании IL-6 и IFN- γ , при этом прирост концентрации IL-1 β и TNF- α был сопоставим в количественном и качественном отношении в обеих группах (рисунок 1).

У пациентов 1-й группы после 5 суток лечения максимальный прирост по сравнению с таковым до лечения имел место для IL-6, далее по степени убывания прироста расположились IL-1 β и TNF- α (на 49,5% и 23,04% соответственно) на фоне снижения содержания IFN- γ (рисунок 2). Во 2-й

Таблица 1

Количественные изменения апоптотических НФ и образовавшихся NET у пациентов с ДЯС в динамике медикаментозного лечения

Показатель	Контроль, n=15	Нейропатическая форма, n=25		Нейроишемическая форма, n=38	
		До лечения	5 суток лечения	До лечения	5 суток лечения
Асп	9,8 (8,3;13,7)	11,5 (9,0;12,5)	10,4 (7,9;13,2)	10,6 (8,8;12,5)	10,2 (8,1;12,6)
Аст	28,5 (23,6; 34,1)	17,1*** (13,1; 22,0)	26,5 (21,4; 31,7)	17,6*** (12,9; 22,4)	25,3 (20,1; 31,2)
NETсп	4,75 (3,5;5,9)	2,9* (2,5;3,3)	3,0* (2,6;3,5)	3,2* (2,7;4,3)	3,1* (2,4;3,9)
NETст	9,2 (7,7; 11,5)	13,4* (10,2; 15,9)	10,3** (7,9; 12,8)	15,6* (10,9; 20,2)	9,8** (6,9; 12,4)

Примечание: * - по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$, ** - по сравнению с таковым до лечения

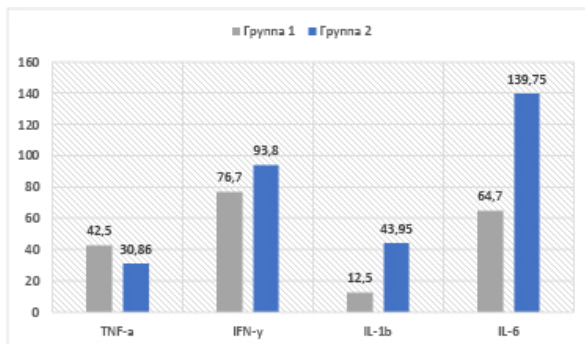


Рис. 1. Прирост уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов с различными формами ДЯС до лечения по сравнению с контролем.

группе пациентов имела место сходная, но менее выраженная картина: прирост IL-6 превысил таковой для IL-1β и TNF-α, тогда как уровень IFN-γ снижался в большей степени, чем в 1-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения стимулированный апоптоз НФ по сравнению с таковым до лечения достоверно повысился (соответственно $p=0,031$ и $p=0,047$). Клиренс апоптотических НФ макрофагами считается основным механизмом, запускающим разрешение воспаления, и регулирующим механизм обратной связи для контроля гранулопоэза [1]. Оценивая табличные данные, нельзя с высокой долей вероятности трактовать некоторое повышение спонтанного клиренса апоптозно измененных НФ как благоприятный эффект. В то же время, снижение стимулированного показателя на 5-е сутки комбинированного лечения свидетельствует о возможном притоке менее зрелых костномозговых форм НФ благодаря индуцирующему действию Г-КСФ. Кроме того, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор совместно с TNFα обладает способностью увеличивать продолжительность жизни НФ [12].

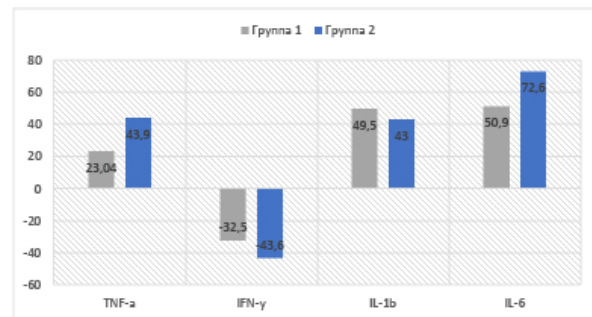


Рис. 2. Прирост уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов с различными формами ДЯС спустя 5 суток комплексного лечения по сравнению с таковыми до лечения.

Судя по новейшим данным литературы, путем секвенирования одноклеточной РНК костномозговых НФ выявлено восемь популяций созревающих НФ - «нейтротайм», который включает гранулоцит-моноцит-предшественники (ГМП), пронеитрофилы (Neu), preNeu, незрелые (imm) Neu и зрелые (m)Neu клетки, а также три подгруппы зрелых нейтрофилов периферической крови (PMNa, PMNb, PMNc) [5]. На мышинных моделях воспаления, таких как артрит, пневмония, перитонит [13] и после бактериальной инфекции, в поврежденных тканях происходило накопление клеток immNeu. Выявленное нами у пациентов с ДЯС снижение апоптоза незрелых форм НФ вероятно является компенсаторной реакцией, направленной на снижение вероятности выхода из лейкоцитарных гранул лактоферрина и дифференцировки макрофагов провоспалительного типа M1 [14].

Выявленная обратно-пропорциональная зависимость динамики стимулированных NET-образующих свойств и апоптозной активности НФ согласуется с результатами экспериментальных работ. Однако, трактовка выявленных изменений NET-специфических свойств до настояще-

го времени носит противоречивый характер. Так, S. Yang и соавт. [15] установили отрицательную корреляцию показателя с заживлением ран у пациентов с ДЯС. NET индуцируют поляризацию макрофагов M1 в условиях высвобождения из нейтрофилов лактоферрина, азурицидина, S100A9, HPN1-3, LL-37. В тех случаях, когда формирование NET сопровождается секрецией из гранул НФ LL-37 и Anx1 – наблюдается поляризация макрофагов M2 [16].

Учитывая морфологические изменения в области дна и краев хронической раны (фибриновое покрытие и грануляции, наличие участков некроза и гнойного отделяемого; вялые и бледные грануляции, уплотнение краев раны, краевая эпителизация) [17], а также особенности взаимодействия НФ с тромбоцитами и компонентами межклеточного матрикса, можно предположить защитную (барьерную) роль NET в области дезэпителизированной ДЯС [18].

Повышенная до и в динамике лечения секреция IL-6 свидетельствует и доминировании гипервоспалительного фенотипа НФ с высоким уровнем $\alpha\beta 1$ -интегрина, выступающего в качестве важного рецептора адгезии в привлечении и активации НФ. Параллельное, но менее выраженное по сравнению с IL-6, повышение уровня TNF α и IL-1 β отражает усиление миграции и адгезии нейтрофилов, обусловленной взаимодействием Toll-подобного рецептора (TLR)4 с секретиремым белком S100A8, что возможно только в условиях формирования комплексной нейтрофилов и тромбоцитов [18]. Менее выраженный прирост данных цитокинов в стимулированных НФ также может быть обусловлен иммуномодулирующим эффектом витамина D₃ [10, 19]. Ингибирование гиперпродукции IFN- γ можно трактовать как сохранение пластичных свойств НФ с целью превращения НФ из фенотипа N1, экспрессирующего провоспалительные медиаторы – TNF- α , лиганд 3 мотива хемокина CC (CCL3) и молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), в фенотип N2, индуцирующий ангиогенез и ремоделирование тканей при хроническом воспалении [20].

ВЫВОДЫ

1. Независимо от формы ДЯС у пациентов имеет место повышение NET-образующих свойств и снижение апоптозной активности НФ, что проявляется при антигенной стимуляции лейкоцитов.

2. Использование в комплексном лечении ДЯС Граноцит® 34 и витамина D₃ повышает обратно-пропорциональную зависимость динамики NET-образующих свойств и апоптозной активности НФ, что может быть обусловлено изменением

состава мигрирующих из костного мозга гранулоцитов.

3. Закономерности изменений баланса цитокинов сходны при нейропатической и нейроишемической формах ДЯС, при использовании в терапии Граноцита® 34 и витамина D₃ и свидетельствуют об активации нейтрофильно-макрофагальной фазы воспаления путем модуляции фенотипов НФ и макрофагов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Garwood C. S., Steinberg J. S., Kim P. J. Bioengineered alternative tissues in diabetic wound healing. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2015;32:121–133. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.004.
2. Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: New insights. *Adv. Ther.* 2014;31:817–836. doi:10.1007/s12325-014-0140-x.
3. Свиридов Н. В., Михайличенко В. Ю., Бондаренко Н. Н. Комплексное дифференцированное хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стопы у больных сахарным диабетом. Донецк: Юго-Восток, 2014.
4. Vorobjeva N. V., Chernyak B. V. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;(10):1178–1190. doi:10.1134/S0006297920100065.
5. Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, Yu H, Park SY, Guo R, Ren Q, Zhang S, Xu Y, Silberstein LE, Cheng T, Ma F, Li C, Luo HR. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol.* 2020;21:1119–33.
6. Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Medicine Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Wounds.* 2012;24(7):178-84.
7. Петракова О. В. Особенности иммунологического действия инсулина и глюкозы на нейтрофилы и лимфоциты человека *in vitro*. Новые задачи современной медицины, Санкт-Петербург: Реноме, 2013:27-29.
8. Li M., Hou Q., Zhong L., Zhao Y., Fu X. Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Front Immunol.* 2021;12:681710. doi:10.3389/fimmu.2021.681710.
9. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2085. doi:10.3390/ijms17122085
10. Fabri M., Stenger S., Shin D.M., Yuk J.M., Liu P.T., Realegeno S., Lee H.M., Krutzik S.R., Schenk M., Sieling P.A., Teles R., Montoya

D., Iyer S.S., Bruns H., Lewinsohn D.M., Hollis B.W., Hewison M., Adams J.S., Steinmeyer A., Zügel U., Cheng G., Jo E.K., Bloom B.R., Modlin R.L. Vitamin D Is Required for IFN- γ -Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med.* 2011;3(104):104. doi:10.1126/scitranslmed.3003045.

11. Новикова И. А., Гусакова Н. В., Гомоляко А. В. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующем фурункулезе. *Медицинская иммунология.* 2014;16,1:81-88.

12. Prame Kumar K., Nicholls A. J., Wong C. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018;371:551–65.

13. Grieshaber-Bouyer R., Radtke F.A., Cunin P. The neutrotime transcriptional signature defines a single continuum of neutrophils across biological compartments. *Nat Commun.* 2021;12:2856. doi:10.1038/s41467-021-22973-9

14. Li M., Hou Q., Zhong L., Zhao Y., Fu X. Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Front Immunol.* 2021;12:681710. doi:10.3389/fimmu.2021.681710.

15. Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps Are Markers of Wound Healing Impairment in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. *Advances in Wound Care.* 2020;9(1):16–27. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0943>.

16. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res.* 2018;170:87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.

17. Глухов А. А., Аралова М. В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии.* 2015;23(6): 673-679.

18. Liang X, Xiu C, Liu M, Lin C, Chen H, Bao R, Yang S, Yu J. Platelet-neutrophil interaction aggravates vascular inflammation and promotes the progression of atherosclerosis by activating the TLR4/NF- κ B pathway. *J Cell Biochem.* 2019;120:5612–5619.

19. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Малявская С. И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет.* 2017;19:52–60.

20. Curi R, Levada-Pires A C, Silva E B D, Poma S O, Zambonato R F, Domenech P, Almeida M M, Gritte R B, Souza-Siqueira T, Gorjão R, Newsholme P, Pithon-Curi T C. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. *Cell Physiol Biochem.* 2020 Jun 27;54(4):629-647. doi: 10.33594/000000245.

REFERENCES

1. Garwood C. S., Steinberg J. S., Kim P. J. Bioengineered alternative tissues in diabetic wound healing. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2015;32:121–133. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.004.

2. Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: New insights. *Adv. Ther.* 2014;31:817–836. doi:10.1007/s12325-014-0140-x.

3. Sviridov N. V., Mikhailichenko V. Yu., Bondarenko N. N. Complex differentiated surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the foot in patients with diabetes mellitus. Donetsk: Southeast, 2014. (In Russ)

4. Vorobjeva N. V., Chernyak B. V. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020;(10):1178-1190. doi:10.1134/S0006297920100065.

5. Xie X, Shi Q, Wu P, Zhang X, Kambara H, Su J, Yu H, Park SY, Guo R, Ren Q, Zhang S, Xu Y, Silberstein LE, Cheng T, Ma F, Li C, Luo HR. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol.* 2020;21:1119–33.

6. Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Medicine Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Wounds.* 2012;24(7):178-84.

7. Petrakova O. V. Features of the immunological action of insulin and glucose on human neutrophils and lymphocytes in vitro. *New tasks of modern medicine, St. Petersburg: Renome,* 2013:27-29. (In Russ)

8. Li M., Hou Q., Zhong L., Zhao Y., Fu X. Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Front Immunol.* 2021;12:681710. doi:10.3389/fimmu.2021.681710.

9. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2085. doi:10.3390/ijms17122085

10. Fabri M., Stenger S., Shin D.M., Yuk J.M., Liu P.T., Realegeno S., Lee H.M., Krutzik S.R., Schenk M., Sieling P.A., Teles R., Montoya D., Iyer S.S., Bruns H., Lewinsohn D.M., Hollis B.W., Hewison M., Adams J.S., Steinmeyer A., Zügel U., Cheng G., Jo E.K., Bloom B.R., Modlin R.L. Vitamin D Is Required for IFN- γ -Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med.* 2011;3(104):104. doi:10.1126/scitranslmed.3003045.

11. Novikova I.A., Gusakova N.V., Gomolyako A.V. Comprehensive assessment of the functional activity of neutrophils in chronic recurrent furunculosis. *Medical immunology.* 2014;16(1):81-88. (In Russ)

12. Prame Kumar K., Nicholls A.J., Wong C. Partners in crime: neutrophils and monocytes/

macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018;371:551–65.

13. Grieshaber-Bouyer R., Radtke F.A., Cunin P., et al. The neutrotime transcriptional signature defines a single continuum of neutrophils across biological compartments. *Nat Commun.* 2021;12:2856. doi:10.1038/s41467-021-22973-9

14. Li M., Hou Q., Zhong L., Zhao Y., Fu X. Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Front Immunol.* 2021;12:681710. doi:10.3389/fimmu.2021.681710.

15. Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps Are Markers of Wound Healing Impairment in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. *Advances in Wound Care.* 2020;9(1):16–27. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0943>.

16. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res.* 2018;170:87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.

17. Glukhov A. A., Aralova M. V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds

and modern methods of stimulation of the wound process. *News of surgery.* 2015;23(6): 673-679. (In Russ)

18. Liang X, Xiu C, Liu M, Lin C, Chen H, Bao R, Yang S, Yu J. Platelet-neutrophil interaction aggravates vascular inflammation and promotes the progression of atherosclerosis by activating the TLR4/NF- κ B pathway. *J Cell Biochem.* 2019;120:5612–5619.

19. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zakharova I. N., Malyavskaya S. I. The role of vitamin D in the regulation of immunity, prevention and treatment of infectious diseases in children. *Medical Council.* 2017;19:52–60. (In Russ)

20. Curi R, Levada-Pires A C, Silva E B D, Poma S O, Zambonato R F, Domenech P, Almeida M M, Gritte R B, Souza-Siqueira T, Gorjão R, Newsholme P, Pithon-Curi T C. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. *Cell Physiol Biochem.* 2020 Jun 27;54(4):629-647. doi: 10.33594/000000245.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ С АТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОМПЛЕКСЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Овчаренко Е. Н.¹, Харченко В. З.¹, Северинова С. К.¹, Лавровская О. М.¹, Ирза О. Л.¹,
Форостяный С. А.¹, Тофан Ю. В.¹, Лавровская Я. А.²

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

²Московский медицинский университет «Реавиз», 107564, Краснобогатырская ул., 2, стр. 2, Москва, Россия

Для корреспонденции: Овчаренко Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии, Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elena-ovcharenko17@rambler.ru

For correspondence: Elena N. Ovcharenko, MD, PhD, researcher of Department of orthopedic stomatology, Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia, e-mail: elena-ovcharenko17@rambler.ru

Information about authors:

Ovcharenko E. N., <https://orcid.org/0000-0003-0425-8263>

Kharchenko V. Z., <https://orcid.org/0000-0001-6607-1141>

Severinova S. K., <https://orcid.org/0000-0002-3907-0386>

Lavrovskaya O. M., <https://orcid.org/0000-0003-0957-2841>

Irza O. L., <http://orcid.org/0000-0002-9579-387X>

Forostyanu S. A., <https://orcid.org/0000-0003-0494-7886>

Lavrovskaya Ya. A., <https://orcid.org/0000-0002-2890-655>

Tofan Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-1190-596X>

РЕЗЮМЕ

На данный момент проблема коморбидной патологии рассматривается во многих научных исследованиях. Сахарный диабет 2 типа представляет хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с различными сопутствующими патологиями, первостепенная роль в патогенезе которых принадлежит т.н. окислительному стрессу. Процессы свободно-радикального окисления способствуют развитию выраженных воспалительных и деструктивных процессов в пародонтальных тканях, что определяет нуждаемость данной категории пациентов в ортопедическом лечении.

Неоднозначность научных данных относительно биосовместимости конструкционных материалов, используемых в процессе стоматологической реабилитации больных сахарным диабетом 2 типа, а также необходимость использования комплексного подхода с использованием средств, обладающих антиоксидантным воздействием на ткани ротовой полости определяет актуальность данного исследования и его практическую значимость.

Цель исследования - повышение эффективности ортопедического лечения больных сахарным диабетом 2 типа. В ходе научной работы проведён анализ и сравнение результатов комплексного лечения 15 больных сахарным диабетом 2 типа, включающего применение цельнолитых несъемных зубных протезов из никельхромового сплава Mealloy, а также препарата «Мексидол». Предложенная методика позволила в значительной степени снизить интенсивность процессов свободно-радикального окисления в тканях пародонта, о чем свидетельствует динамика показателей содержания в ротовой жидкости среднемолекулярных олигопептидов, ТБК- реактивных продуктов, а также окислительной модификации белков.

Для достижения более длительной стабилизации состояния тканей пародонта, а также для предупреждения обострений воспалительных процессов в пародонтальных тканях у данной категории больных рекомендовано проводить профилактические курсы с использованием антиоксидантного препарата «Мексидол» через каждые 6 месяцев.

Ключевые слова: сплавы металлов, сахарный диабет, свободно-радикальное окисление, антиоксиданты.

THE EFFICACY OF USING ATIOXIDANTD IN THE COMPLEX MEASURES OF DENTAL REHABILITATION IN PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETUS MELLITUS

Ovcharenko E. N.¹, Kharchenko V. Z.¹, Severinjva S. K.¹, Lavrovskaya O. M.¹, Irza O. L.¹,

Forostyanu S. A.¹, Tofan Yu. V.¹, Lavrovskaya Ya. A.²

¹Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Moscow Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

SUMMARY

Nowadays the problem of comorbid pathology is considered in many scientific studies. Type 2 diabetes

mellitus is a chronic progressive disease associated with various concomitant pathologies, the primary role in the pathogenesis of which belongs to the so-called oxidative stress. The processes of free radical oxidation contribute to the development of pronounced inflammatory and destructive processes in periodontal tissues, which determines the need for this category of patients in orthopedic treatment.

The ambiguity of scientific data on the biocompatibility of metal alloys of orthopedic structures used in the process of dental rehabilitation of patients with type 2 diabetes mellitus as well as the need of use a complex approach with using of means with antioxidant effects on the organs and tissues of the oral cavity determines the relevance of this study and its practical significance.

The purpose of our study is to increase the effectiveness of prosthodontic treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. In the course of scientific work an analysis and comparison of the results of complex treatment of 15 patients with type 2 diabetes mellitus, including the use of one-piece non-removable dentures made of nickel-chromium alloy Mealloy, as well as the drug Mexidol, were carried out. Our technique allowed us to significantly reduce the intensity of free-radical oxidation processes in periodontal tissues, as evidenced by the dynamics of the content in the oral fluid of medium molecular weight oligopeptides, TBA-reactive products, as well as oxidative modification of proteins. To achieve a more prolonged stabilization of the state of periodontal tissues, as well as to prevent exacerbations of inflammatory processes in periodontal tissues in this category of patients, it is recommended to conduct preventive courses using the antioxidant drug Mexidol every 6 months.

Key words: metal alloys, diabetes mellitus, free radical oxidation, antioxidants.

Всестороннее изучение окислительного стресса приобретает еще большее значение в связи с новыми данными о влиянии продуктов свободно-радикального окисления (СРО) на патогенез осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа [1-3]. Доказано, что уровень интенсивности реакций СРО у больных СД 2 типа определяется степенью компенсации углеводного обмена и коррелирует с длительностью болезни [4; 5]. При этом свободные радикалы выступают в качестве медиаторов и модуляторов деструктивных и воспалительных процессов в пародонтальных тканях, что сопровождается прогрессирующей резорбцией костной ткани альвеолярного отростка, резким спадом активности ферментов антиоксидантной защиты, разрушением волокон коллагена [6; 7].

Замещение дефектов зубного ряда, широкое применение цельнолитых зубных протезов, как шинирующих конструкций способствует стабилизации воспалительных реакций и процессов деструкции в пародонтальных тканях [8]. Вместе с этим необходимо отметить, что различные сплавы металлов, используемые для изготовления ортопедических конструкций, оказывают активизирующее воздействие на процессы СРО, протекающие в полости рта [9; 10]. Установлено, в ротовой полости источниками ионов-прооксидантов (Cr, Co, Ni), инициирующих реакции образования активированных кислородных метаболитов, являются металлические конструкции зубных протезов [11]. При этом субстратом окислительных реакций выступают белковые структуры ротовой жидкости, а также липиды, как элементы клеточных мембран.

В связи с этим, использование препаратов с антиоксидантной активностью в комплексном лечении заболеваний пародонта у больных СД 2 типа является необходимым и патогенетически обусловленным этапом стоматологической реабилитации. Наиболее перспектив-

ным представляется антиоксидантный препарат мексидол, который способен нормализовать энергетический обмен в клетке, обладает выраженным мембранопротекторным действием, а также в значительной степени ингибирует процессы СРО [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническом исследовании участвовали 15 пациентов с диагнозом СД 2 типа, из них 7 мужчин и 8 женщин в возрасте от 37 до 60 лет. У всех исследуемых был диагностирован хронический генерализованный пародонтит (ХГП) легкой и средней степени тяжести. В ходе научной работы всем пациентам, принимающим участие в клиническом эксперименте, была проведена базисная терапия. В последующем проводился ортопедический этап, включающий изготовление несъемных цельнолитых зубных протезов из никель-хромового сплава Mealloy «Dentsply». В комплексном лечении пациентов данной группы после фиксации ортопедических конструкций в полости рта был использован препарат «Мексидол» в виде 5% раствора местно для аппликаций на десну и инстилляций в пародонтальные карманы в течение 30 мин. Курс лечения составил 10 дней.

У каждого пациента производили забор ротовой жидкости перед фиксацией несъемных протезов, а также спустя 10 дней, 3, 6 месяцев после проводимого ортопедического лечения.

Оценку интенсивности окислительной модификации белков (ОМБ) проводили по методу R.L. Levine в модификации Е. Е. Дубининой [13]. Для определения концентрации среднемолекулярных олигопептидов (СМО) использовали методику Габриэлян [14]. Изучение уровня ТБК-реактивных продуктов осуществляли по методу M.Uchiyama [15].

Количественные параметры величин представляли в виде среднего значения с

2022, том 25, № 3

указанием стандартной ошибки в виде $M \pm m$. Статистическую гипотезу о достоверности различия средних величин проверяли с помощью параметрического критерия Стьюдента. При анализе для проверки распределения на нормальность использованы Хи-квадрат и критерий W Шапиро-Уилка. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что в процессе предложенного комплексного лечения больных СД 2 типа с применением антиоксидантного препарата «Мексидол» наблюдался спад интенсивности реакций СРО, что отчетливо отображает динамика изучаемых биохимических показателей ротовой жидкости.

При этом необходимо подчеркнуть, что статистически значимое снижение изучаемых биохимических показателей наблюдалось на 10 день наблюдений после проведенного комплексного лечения. Так, средний показатель содержания ОМБ ротовой жидкости больных СД 2 типа на данном этапе исследования снизился на 43% ($p < 0,001$) в сравнении с исходными данными.

При дальнейшем исследовании (к 3-му месяцу наблюдений) задокументирован незначительный рост показателей уровня ОМБ ротовой жидкости. Важно отметить, что на данном этапе значения степени ОМБ сохраняли статистически достоверный характер ($p < 0,001$) относительно данных до протезирования.

Через 6 месяцев после проведенного лечения возрастание показателей ОМБ ротовой жидкости исследуемых продолжилось, однако при этом сохранялся статистически значимый характер ($p < 0,05$) полученных данных в сравнении с исходными.

Схожая динамика наблюдалась в отношении уровня СМО ротовой жидкости исследуемой категории пациентов.

Так, через 10 дней после фиксации несъемных зубных протезов из Ni-Cr сплава (Mealloy), а также использования препарата «Мексидол» в виде аппликаций и инстилляций в пародонтальные карманы у больных СД 2 типа определено снижение показателя СМО ротовой жидкости на 40% ($p < 0,001$). К 3-му месяцу наблюдений у исследуемой группы пациентов зафиксирован рост показателей ОМБ ротовой жидкости, которые при этом сохраняли статистически достоверный характер относительно исходных данных. Следует подчеркнуть, что через 6 месяцев после проведенного лечения тенденция к увеличению изучаемых показателей сохранилась.

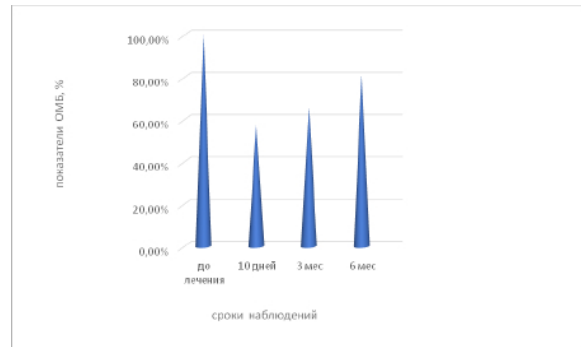


Рис. 1. Показатели уровня окислительной модификации белков ротовой жидкости больных СД 2 типа в динамике наблюдений.

Проведя анализ данных, отображающих уровень ТБК-реактантов в ротовой жидкости исследуемых, необходимо отметить аналогичную закономерность. При этом на 10 день проводимого исследования установлено снижение содержания в ротовой жидкости больных СД 2 типа ТБК-активных продуктов на 37% ($p < 0,001$) относительно исходных данных.

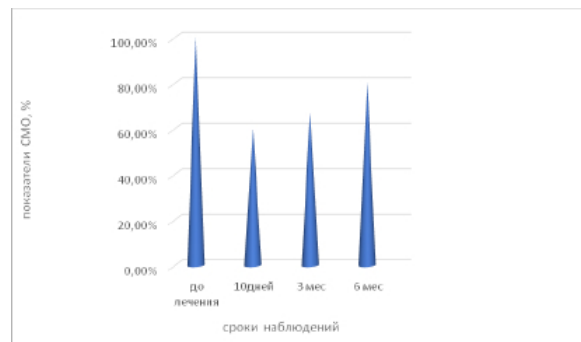


Рис. 2. Показатели уровня СМО ротовой жидкости больных СД 2 типа в динамике наблюдений.

При дальнейшем исследовании (к 3-му месяцу наблюдений) выявлена тенденция к повышению концентрации ТБК-реактантов в ротовой жидкости данной категории больных.

К 6-му месяцу наблюдений рост содержания ТБК-реактантов ротовой жидкости продолжился, однако данные показатели сохраняли статистически достоверный характер относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи современной стоматологии, связанные с внедрением в практику новых конструкционных материалов и технологий изготовления зубных протезов, ортопедическое лечение больных СД 2 типа имеет много сложностей. В первую очередь это обусловлено метаболическими нарушениями, которые способствуют быстрому прогрессированию заболеваний пародон-

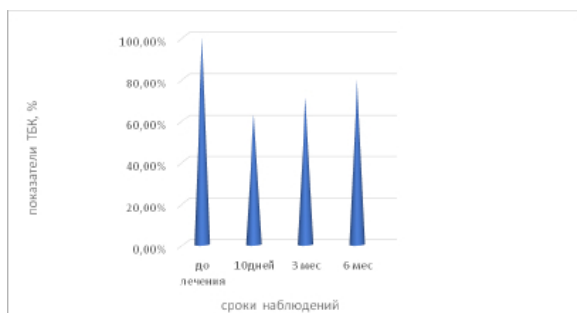


Рис. 3. Показатели ТБК-активных продуктов ротовой жидкости больных СД 2 типа в динамике наблюдений.

донта. При этом окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе заболеваний пародонта данной категории больных. Ряд исследователей свидетельствует, что сплавы металлов, используемые при изготовлении зубных протезов, оказывают влияние на интенсивность процессов СРО в полости рта, что сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза [11].

Проведенные нами исследования показали, что повышение эффективности ортопедического лечения больных СД 2 типа возможно с использованием препарата «Мексидол», о чем свидетельствует выраженная редукция показателей интенсивности СРО полости рта к 10-му дню наблюдений. Результаты проведенной нами работы согласуются с данными других авторов, отмечающих высокую эффективность данного препарата в стоматологической практике [12]. При этом в научных работах для пролонгирования полученного эффекта рекомендовано использование «Мексидола» не только местное (в виде аппликаций и инстилляций), но и общее (внутримышечно и per os).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о высокой эффективности комплекса лечебных мероприятий, включающих рациональное протезирование несъемными конструкциями зубных протезов с использованием препарата «Мексидол» (местно, в виде аппликаций и инстилляций). В то же время необходимо отметить, что для предупреждения обострения воспалительных процессов в тканях пародонта целесообразно проводить профилактические курсы с использованием антиоксидантного препарата «Мексидол» через каждые 6 месяцев.

Актуальность данного научного направления определена комплексным подходом поиска методов лечения воспалительных процессов в тканях пародонта больных СД 2 типа, что предусматривает воздействие на процессы СРО с применением препаратов, обладающих выраженной антиоксидантной активностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчаренко Е. Н., Северинова С. К., Лавровская О. М., Лавровская Я. А., Форостяный С. А. Динамика показателей протеолитической активности ротовой жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа в процессе ортопедического лечения с использованием разных сплавов металлов. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(1):47-51. doi:10.37279/2070-8092-2021-24-1-47-51.
2. Басов А. А., Акопова В. А., Гизей Е. В., Быков И. М. Биохимические особенности процессов свободно-радикального окисления и локальной продукции гуморальных факторов защиты в ротовой полости при ишемической болезни сердца с нормальным и нарушенным углеводным обменом. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;6(141):34-38.
3. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a Causal' antioxidant therapy. Diabetes Care. 2003;(26):1589-1596.
4. Шарофова М. У., Сагдиева Ш. С., Юсуфи С. Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса. Вестник Авиценны. 2019;23(3):502-511.
5. Галиакбарова В. А., Деннер В. А., Гусарова Е. Э. Сахарный диабет, как медико-социальная проблема. Новая наука, опыт, традиции, инновации. 2017;(123):43-36.
6. Лепеева Н. А., Ермолаева А. Н., Шишкин Л. А., Швелева М. А. Влияние метаболического синдрома на пародонтологический статус больных. Институт стоматологии. 2013;(3):64-67.
7. Юлдашева Н. А. Состояние системы перекисного окисления липидов ротовой жидкости у женщин с воспалительными заболеваниями пародонта в разные периоды беременности. Стоматология. 2016;95(5):19-23. doi:10.17116/stomat201695519-23.
8. Аболмасов Н. Г., Аболмасов Н. Н., Гелетин П. Н., Соловьев А. А. Современные представления и размышления о комплексном лечении

заболеваний пародонта Российский стоматологический журнал. 2009;(5):26-32.

9. Жирнова А. И., Щербаков А. С., Червинец Ю.В. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4):340.

10. Иванова А. В., Сафронов И. Д., Железный П. А., Антонов А. Р. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантного статуса в ротовой жидкости при зубочелюстном протезировании. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2009;(4):92-100.

11. Гаспарян А. Ф., Кочконян Т. С., Ладутко А. А., Быков И. М., Еричев В. В., Литвинова М. Г. Интенсивность протекания процессов свободнорадикального окисления биомолекул и состояния ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости при неполных зубных рядах, замещенных протезами. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;1(115):22-27.

12. Гаража Н. Н., Гарус Я. Н., Ивашова А. В., Сакуро А. А. Эффективность антиоксидантного препарата мексидол в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология. 2006;(6):19-21.

13. Дубинина Е. Е., Бургомистров С. О., Ходов Д. А. Окислительная модификация белков. Вопросы медицинской химии. 1995;(41):24-26.

14. Габриэлян Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело. 1984;(3):138-140.

15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Analit.Biochem. 1978;(86):271-278.

REFERENCES

1. Ovcharenko E. N., Severinova S. K., Lavrovskaya O. M., Lavrovskaya Ya. A., Forostyanu S. A. Dynamics of indicators of proteolytic activity of oral fluid in patients with diabetes mellitus type 2 during orthopedic treatment using different metal alloys. Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik. 2021;24(1):47-51. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2021-24-1-47-51.

2. Basov A. A., Akopova V.A., Gizej E.V., Bykov I. M. Biochemical features of the processes of free radical oxidation and local production of humoral protective factors in the oral cavity in ischemic heart disease with normal and impaired carbohydrate metabolism. Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik. 2013;6(141):34-38. (In Russ.).

3. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a Causal'

antioxidant therapy. Diabetes Care. 2003;(26):1589-1596.

4. Sharofova M. U., Sagdieva Sh. S., Yusufi S. D. Diabetes mellitus: the current state of the issue. Avicenna's vestnik. 2019;23(3):502-511. (In Russ.).

5. Galiakbarova V. A., Denner V. A., Gusarova E. A. Diabetes mellitus as a medical and social problem. Novaya nauka, opyt, traditsii, iinnovatsii. 2017; (123):43-36. (In Russ.).

6. Lepeeva N. A., Ermolaeva A. N., SHishkin L. A., SHeveleva M. A. The effect of metabolic syndrome on the periodontal status of patients. Institute stomatologii. 2013;(3):64-67. (In Russ.).

7. Yuldasheva N. A. The state of the system of lipids peroxidation of oral fluid in women with inflammatory periodontal diseases in different periods of pregnancy. Stomatologiya. 2016; 95(5):19-23. (In Russ.). doi:10.17116/stomat.201695519-23.

8. Abolmasov N. G., Abolmasov N. N., Geletin P. N., Solov'ev A. A. Modern ideas and reflections about the complex treatment of periodontal diseases. Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2009;(5):26-32. (In Russ.).

9. Zhirnova A. I., Shcherbakov A. S., Chervinets Yu. V. Clinical features of oral cavity tissues in patients with diabetes mellitus undergoing orthopedic dental treatment with prostheses made of various structural materials. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;(4):340. (In Russ.).

10. Ivanova A.V., Safronov I. D., Zhelezny P. A., Antonov A. R. Features of free radical oxidation and antioxidant status in oral fluid at dental prosthetics. Mezhdunarodny zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy. 2009;(4):92-100. (In Russ.).

11. Gasparyan A. F., Kochkonyan T. S., Ladut'ko A. A., Bykov I. M., Eriчев V. V., Litvinova M. G. The intensity of the processes of free radical oxidation of biomolecules and the state of enzymes of antiradical protection of oral fluid at incomplete dentition replaced by prostheses. Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik. 2010;1(115):22-27. (In Russ.).

12. Garazha N. N., Garus YA. N., Ivashova A. V., Sakuro A. A. The efficacy of the antioxidant preparation mexidol in the complex treatment of inflammatory diseases of the periodontium. Stomatologiya. 2006;(6):19-21. (In Russ.).

13. Dubinina E. E., Burgomistrov S.O., Khodov D. A. Oxidative modification of proteins. Voprosy meditsinskoy himii. 1995;(41):24-26. (In Russ.).

14. Gabrielyan N. I., Lipatova V.I. The experience of using the indicator of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children. Laboratornoe delo. 1984;(3): 138-140. (In Russ.).

15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Analit.Biochem. 1978;(86):271-278.

УДК: 616.447-089.87

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В ЯРОСЛАВСКОМ РЕГИОНЕ

Пампутис С. Н., Беляков И.Е., Лопатникова Е. Н.

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

Для корреспонденции: Пампутис Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, e-mail: pamputis@yandex.ru.

For correspondence: Sergey N. Pamputis, MD, Department of Surgery of Yaroslavl State Medical University, e-mail: pamputis@yandex.ru.

Information about authors:

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Отсутствие в настоящее время единого аргументированного стандарта в топической диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) создает условия для исследований, направленных на разработку научно-обоснованных подходов к выбору хирургической тактики с учетом индивидуальных особенностей больного и топографических особенностей околощитовидных желез. Целью исследования явилось повышение качества оказываемой хирургической помощи больным ПГПТ на основе разработанных оригинальных лечебно-диагностических алгоритмов. Изучены результаты хирургического лечения 483 пациентов с первичным гиперпаратиреозом в Ярославском регионе за 2006-2021 годы. В алгоритм топической диагностики введено выполнение тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии с определением уровня паратиреоидного гормона (AUC 0,99 (0,92÷1,0), чувствительности – 97,01%, специфичность 100%), что позволило в большинстве случаев (91%) отказаться от выполнения более сложного и дорогостоящего радионуклидного исследования. В качестве хирургического лечения предложен пациент-ориентированный выбор между одномоментной паратиреоидэктомией и поэтапной паратиреоидэктомией с использованием чрескожной лазерной абляции. Эффективность, по результатам лабораторной диагностики в отдаленном периоде, одномоментной паратиреоидэктомии составила 97,84%, поэтапной паратиреоидэктомии – 90,2%. Предложенные оригинальные алгоритм топической диагностики ПГПТ и алгоритм выбора варианта паратиреоидэктомии позволили на основе индивидуальных особенностей пациента определить последовательность действий хирурга, что способствовало получению высокой результативности хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. Используемый в Ярославском регионе пациент-ориентированный вариант хирургической тактики (топическая диагностика + хирургическое лечение) позволяет снизить операционные риски и повысить качество оказываемой хирургической помощи больным ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, пункционная биопсия, лазерная абляция, паратиреоидный гормон.

SURGICAL TACTICS IN THE TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN THE YAROSLAVL REGION

Pamputis S. N., Belyakov I. E., Lopatnicova E. N.

Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

The absence of a single reasoned standard in the topical diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT) currently creates the conditions for research aimed at developing scientifically based approaches to the choice of surgical tactics, taking into account the individual characteristics of the patient and the topographic characteristics of the parathyroid glands. The purpose of the study was to improve the quality of surgical care provided to patients with primary hyperparathyroidism on the basis of original medical and diagnostic algorithms developed. The results of surgical treatment of 483 patients with primary hyperparathyroidism in the Yaroslavl region for 2006-2021 have been studied. A fine-needle aspiration biopsy with the determination of the parathyroid hormone level (AUC 0.99 (0.92÷1.0), sensitivity - 97.01%, specificity 100%) was introduced into the topical diagnostic algorithm, which allowed in most cases (91%) to refuse to perform a more complex and expensive radionuclide study. A patient-oriented choice between simultaneous parathyroidectomy and staged parathyroidectomy using percutaneous laser ablation is proposed as surgical treatment. Efficacy, according to the results of laboratory diagnostics in the distant period, simultaneous parathyroidectomy was 97.84%, step-by-step parathyroidectomy - 90.2%. The proposed original algorithm for the topical diagnosis of primary hyperparathyroidism and the algorithm for choosing a parathyroidectomy option made it possible to determine the surgeon's sequence based on the patient's individual characteristics, which contributed to the high efficiency of surgical treatment of PHPT. The patient-oriented version of surgical tactics (topical diagnostics + surgical treatment) used in the Yaroslavl region allows to reduce operational risks and improve the quality of surgical care provided to patients with PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, puncture biopsy, laser ablation, parathyroid hormone.

Встречаемость и выявляемость первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в настоящее время продолжает увеличиваться [1; 2] и оно, по мнению исследователей считается одним из самых частых эндокринопатий [3; 4]. ПГПТ может встречаться среди разных возрастных категорий, в том числе в детском возрасте, а также у беременных. Данная ситуация позволяет отнести данное заболевание к социально значимым проблемам [5; 6]. В связи с отсутствием до настоящего времени крупных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации заболеваемость ПГПТ остается не высокой и зависит от качества развития эндокринной хирургии и в целом эндокринологической службы в конкретно взятом регионе [7]. Хирургический способ считается безальтернативным вариантом лечения ПГПТ [8-10]. Однако представленные в литературе варианты хирургических доступов и методик выполнения паратиреоидэктомии позволяют говорить об отсутствии единого аргументированного стандарта в топической диагностике и хирургическом лечении ПГПТ [11]. Усложняет ситуацию и отсутствие пациент-ориентированного подхода с учетом индивидуальных особенностей пациента и топографических особенностей околощитовидных желез (ОЩЖ). В данной работе представлены применяемые в Ярославском регионе диагностические и лечебные алгоритмы, а также результаты хирургического лечения пациентов с ПГПТ с 2006 по 2021 гг.

Цель исследования - повышение качества хирургической помощи больным ПГПТ на основе разработанных лечебно-диагностических алгоритмов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За 16 лет (2006-2021 гг.) в клинике хирургических болезней ЯГМУ было прооперировано 483 пациента с ПГПТ, в том числе мужчин – 39 (8%), женщин - 444 (92%). Средний возраст всех пациентов составил $60,11 \pm 13,2$ лет.

В качестве подтверждения ПГПТ использовали основные лабораторные показатели: уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и уровня ионизированного кальция (Ca^{++}). Также использовали определение уровней следующих лабораторных показателей: щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора (Р) и витамина Д; в суточной моче определяли экскрецию кальция ($Ca_{сум.м.}$). В качестве топической диагностики использовали УЗИ ОЩЖ, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с определением уровня ПТГ (ТАПБ/ПТГ), сцинтиграфию ОЩЖ, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), компьютерную томографию (КТ) или магнитно-ядерную томографию (МРТ) с подавлением сигнала от жировой ткани.

В качестве хирургического лечения использовали одномоментную и поэтапную паратиреоидэктомию. Одномоментная паратиреоидэктомия подразумевала несколько вариантов, которые представлены на рисунке 1.

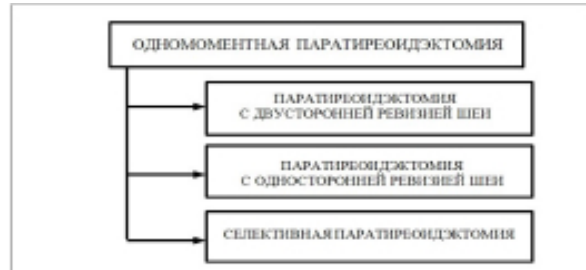


Рис. 1. Используемые варианты одномоментной паратиреоидэктомии

Поэтапная паратиреоидэктомия под УЗ контролем с использованием чрескожной лазерной абляции (ЧЛА) подразумевала удаление ОЩЖ за несколько сеансов (поэтапное удаление). В качестве источника использовали диодный медицинский лазер «Лахта-Милон» и «Лами». Поэтапная УЗ-контролируемая паратиреоидэктомия выполнялась согласно оригинальной методике (патент RU № 2392898 «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза»). Количество сеансов (1-4) определялось индивидуально.

В послеоперационном периоде эффективность проведенного лечения оценивалась по определению уровней ПТГ и Ca^{++} в крови, которые определялись в первые сутки и через 1 и 6 месяцев, и через 5 лет после операции. При снижении уровня ПТГ до нормальных значений и снижении уровня Ca^{++} до нормо- или гипокальциемии считали проведенное оперативное лечение эффективным.

Для статистической обработки результатов исследования на основе комплекта прикладного программного обеспечения Microsoft Office 2010 была создана и сформирована в виде многовходовых таблиц сопряженности в Microsoft Excel база данных, в которую заносились признаки, параметры и критерии, наблюдаемые значения и учитываемые переменные. Качественные характеристики анализировались с помощью непараметрического критерия χ^2 , для оценки статистической значимости различий частот изучаемых признаков. С помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента и уровню его значимости (t) оценивали статистическую достоверность. Различия считались достоверными при достижении критического уровня, не превышающего 5%. Анализ полученных данных и построение графиков, иллюстрирующих результаты, проводились на IBM PC совместимом компьютере с использованием статистической

программы MedCalc Statistical Software version 15.8 и пакета прикладных программ STATISTICA, version 10, StatSoft, Inc. (2011).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех оперированных пациентов диагноз ПГПТ был подтвержден лабораторными показателями. Средний уровень ПТГ в крови до операции составил $341,3 \pm 33,5$ пг/мл, средний уровень Ca^{++} составил $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л. В большинстве случаев (93,1%) выявлена гиперкальциемия, в 6,9% выявлена нормокальциемия. В 66,3% была выявлена костная форма, в 18,4% – висцеральная и в 15,3% – смешанная.

При выполнении топической диагностики у 91% пациентов увеличенные ОЦЖ были выявлены в ортотопическом положении с помощью УЗИ. У остальных 9% – измененные ОЦЖ были обнаружены с помощью сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Согласно УЗ визуализации, увеличенные ОЦЖ в 35,9% располагались в проекции нижнего полюса правой и в 27,17% нижнего полюса левой долей ЩЖ, в 12,91% в проекции среднего полюса правой и в 13,82% – левой долей ЩЖ, в 1,93% проекции верхнего полюса правой и в 2,7% в проекции левой долей ЩЖ, в 1,8% – интратире-

оидно, в 1,2% ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ, в 0,5% – ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ, в 1,2% в трахео-пищеводной борозде, в 0,7% в верхнем средостении и в 0,6% в левой ножке тимуса (рис. 2).

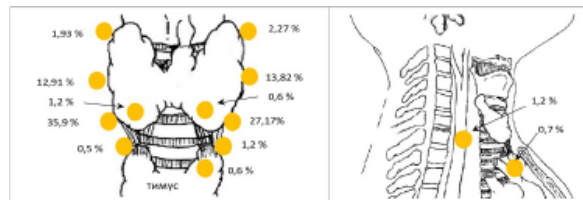


Рис. 2. Локализация измененных ОЦЖ

В 4,0% случаев у одного пациента были визуализированы две измененные ОЦЖ. Средние размеры ОЦЖ составили: длина – $18,8 \pm 1,1$ мм, ширина – $11,5 \pm 0,0$ мм, толщина – $9,5 \pm 0,6$ мм; средний объем – $1,9 \pm 0,5$ см³.

Всем пациентам (91%) с УЗ визуализацией образования, подозрительного на измененную ОЦЖ, выполнена ТАПБ/ПТГ. Средний уровень ПТГ в аспирационном материале представлен в таблице 1.

Таблица 1

ТАПБ/ПТГ – средний уровень ПТГ в аспирационном материале

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
ПТГ	440	2689,31	2015,19	2781,06	412,9	4509,0	171,71

У 7,0% пациентов получен отрицательный результат ТАПБ/ПТГ. Из них, в 60% получили истинно отрицательный результат. Полученный результат означал, что образование, подвергшееся ТАПБ/ПТГ, не является измененной ОЦЖ.

У остальных 9% пациентов из общего числа прооперированных измененные ОЦЖ были визуализированы с помощью радионуклидных методов. В проекции нижней трети правой доли ЩЖ было выявлено 14 ОЦЖ, верхней половины правой доли ЩЖ – 7, нижней половины левой доли ЩЖ – 8, ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ – 2, интратиреоидно в правой доле ЩЖ – 2, в верхнем средостении – 4, трахео-пищеводной борозде – 4 ОЦЖ (рис. 3).

После получения результатов топической диагностики пациентам с лабораторно подтвержденным ПГПТ определяли наличие показаний к оперативному лечению согласно Российским национальным клиническим рекомендациям [12]. Следующим этапом было определение хирургом варианта предстоящей паратиреоидэк-



Рис. 3. Результаты сцинтиграфии и ОФЭКТ

мии: одномоментная или поэтапная. Учитывая пациент-ориентированный подход, хирург выявлял соответствие больного критериям отбора для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии и наличие у него противопоказаний для выполнения данного варианта паратиреоидэктомии (таб. 2). При отсутствии противопоказаний и при соответствии пациента критериям отбора, пациенту планировалась поэтапная паратиреоидэктомия, в другом случае – одномоментная.

Из общего числа прооперированных, у 87,37% пациентов была выполнена одномоментная пара-

тиреоидэктомия, у 12,63% – поэтапная паратиреоидэктомия. Одномоментная паратиреоидэктомия с 2-х сторонней ревизией шеи выполнялась при выявлении нескольких увеличенных ОЩЖ, с односторонней ревизией шеи – при выявлении двух увеличенных ОЩЖ с одной стороны шеи, селективная паратиреоидэктомия – при выявлении одной увеличенной ОЩЖ.

В результате послеоперационного гистологического исследования удаленных препаратов, аденома ОЩЖ была обнаружена в 81,21% случаях, гиперплазия – в 16,44%, рак – в 0,95% и в 1,4% вместо ОЩЖ были верифицированы лимфатический узел и участок клетчатки. У пациентов с поэтапной паратиреоидэктомией гистологическое исследование не выполнялось.

Таблица 2

Поэтапная паратиреоидэктомия – критерии отбора и противопоказания

Критерии отбора	Противопоказания
Лабораторно подтвержденный ПГПТ с наличием одной измененной железы	Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей
Размер измененной ОЩЖ до 2 см	Наличие 2 и более измененных ОЩЖ
Пожилые пациенты с высоким анестезиологическим риском	Заболевания системы крови
Персистирующий ПГПТ	Психические заболевания
Топическая диагностика: ЦЗИ и	
ТАПБ/ПТГ	Заболевания паренхиматозных органов в стадии обострения
Расположение измененных ОЩЖ вдали от пищевода, трахеи, общей сонной артерии, внутренней яремной вены	
Неподвижная измененная ОЩЖ	

У пациентов с выполненной одномоментной паратиреоидэктомией положительный результат хирургического лечения, характеризующийся стойким снижением уровня Ca^{++} в крови до нормальных значений или до гипокальциемии и снижением уровня ПТГ до нормальных значений, выявлен в 97,8% случаев. Неудовлетворительный результат оказался в 2,2%. Из них у пятерых была выявлена персистенция заболевания, обусловленная удалением не всех имеющихся измененных ОЩЖ, у 4 выявлен резидуальный ПГПТ, обусловленный не удалением измененной ОЩЖ во время операции. В настоящее время двоим пациентам с персистирующим ПГПТ выполнена поэтапная паратиреоидэктомия, остальным – повторная одномоментная с получением положительного результата.

У пациентов с выполненной поэтапной паратиреоидэктомией в послеоперационном периоде в 90,2% случаев были зафиксированы нормальные уровни ПТГ и Ca^{++} и только в 9,8% был зафиксирован неудовлетворительный результат оперативного лечения с сохраняющейся гиперкальциемией и повышенным уровнем ПТГ. Неудовлетворительный результат у этих пациентов был связан с выявлением еще одной увеличенной ОЩЖ другой локализации (3 пациента) и отказом от продолжения лечения, сославшись на сохра-

няющиеся нормальные лабораторные показатели еще у 3 пациентов. Первым трем пациентам выполнена повторная поэтапная паратиреоидэктомия. Остальные трое пациентов находятся под наблюдением.

Результаты лабораторной диагностики на дооперационном и послеоперационном этапах у пациентов с эффективно выполненным оперативным лечением представлены в таблице 3. В обеих группах целевые значения основных лабораторных показателей были достигнуты через 1 месяц после операции. В отдаленном послеоперационном периоде значения этих лабораторных показателей также оставались на целевом уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные указывают на высокую положительную диагностическую способность ТАПБ/ПТГ, что подтверждается высокими значениями AUC 0,99 (0,92÷1,0), чувствительности – 97,01% (89,63÷99,64) и специфичности с доверительным интервалом среднего значения от 29,24% до 100,00%. Это предположение подтверждают абсолютные значения относительного риска (0,9286) и отношение шансов (0,08446). На основании полученных результатов был сформирован алгоритм топической диагностики, применяемый в Ярославском регионе (рис.

Таблица 3

Средние уровни лабораторных показателей в пред- и послеоперационном периоде

		Одномоментная паратиреоидэктомия		Поэтапная паратиреоидэктомия	
		ПТГ	Ca ⁺⁺	ПТГ	Ca ⁺⁺
1	До операции	843,1±152,89	1,37±0,01	153,9±7,51	1,29±0,01
2	1 сутки	115±48,4	1,13±0,01	-	-
3	1 месяц	47,02±2,18	1,13±0,006	45,0±2,30	1,12±0,01
4	6 месяцев	36,91±2,06	1,15±0,005	39,1±2,15	1,13±0,008
5	1 год	39,71±3,21	1,18±0,007	44,2±2,29	1,13±0,01
6	Пять лет и более	42,92±2,8	1,17±0,02	56,9±6,1	1,15±0,01

5). Данный алгоритм отличается от общепризнанного тем, что в него введено обязательное выполнение ТАПБ/ПТГ всем пациентам, у которых при выполнении УЗИ визуализировано образование, подозрительное на измененную ОЩЖ. При получении положительного результата ТАПБ/ПТГ, наличие увеличенной ОЩЖ подтверждается двумя инструментальными методами топической диагностики, что соответствует Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПГПТ.

Результаты применяемого оперативного лечения пациентам с ПГПТ, также имеют высокие показатели результативности. Положительный результат, то есть достижение целевых уровней ПТГ и Ca⁺⁺ после проведенной одномоментной паратиреоидэктомии получен в 97,84%. В отдаленном послеоперационном периоде из пятерых пациентов, которым были удалены не все ОЩЖ посредством одномоментной паратиреоидэктомии, двоим была выполнена поэтапная паратиреоидэктомия. Этим пациентам не потребовалась повторная госпитализация и повторное проведение наркоза.

По результатам лабораторной диагностики в отдаленном периоде, у пациентов с выполненной поэтапной паратиреоидэктомией достижение целевых уровней основных лабораторных показателей выявлено у 90,2%. Такой показатель достигнут в результате, в том числе, строгого отбора пациентов. Не достаточно эффективной поэтапная паратиреоидэктомия оказалась лишь в 9,8%. Отсутствие необходимого эффекта от поэтапной паратиреоидэктомии, связанное с выявлением еще одной ОЩЖ или с незаконченностью лечения (недостаточное количество сеансов ЧЛА) компенсировалось повторным выполнением поэтапной паратиреоидэктомии. При этом, существенными моментами, отличающими поэтапную паратиреоидэктомию от одномоментной, является ее выполнение в амбулаторных условиях, без



Рис. 5. Алгоритм предоперационной топической диагностики ПГПТ

обезболивания и с отсутствием какого-либо косметического дефекта.

На основании полученных результатов был сформирован алгоритм выбора варианта паратиреоидэктомии, который применяется в Ярославском регионе (рис. 6). Данный алгоритм отличается от известных тем, что в него, в качестве хирургического лечения ПГПТ введена существенно отличающаяся по технике исполнения и принципиально не отличающаяся по результативности, поэтапная паратиреоидэктомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные оригинальные лечебно-диагностические алгоритмы позволили на основе



Рис. 6. Алгоритм выбора варианта паратиреоидэктомии

индивидуальных особенностей пациента определить последовательность действий хирурга, что способствовало получению высокой результативности хирургического лечения ПГПТ. Используемый в Ярославском регионе пациент-ориентированный вариант хирургической тактики (топическая диагностика + хирургическое лечение), позволяет снизить операционные риски и повысить качество оказываемой хирургической помощи больным ПГПТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Воронкова И. А., Липатенкова А. К., Егшатын Л. В., Мамедова Е. О., Крупинова Ю. А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(6):40-77. doi: 10.14341/probl201662640-77

2. Van der Plas WY, Noltes ME, Schaeffers AWMA, Brouwers AN, van der Horst-Schrivers ANA, Kruijff S. Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1870.

3. Рихсиева Н. Т., Ходжаева Ф. С., Низомхожаева Ш. Б. Оценка эффективности хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом. *MEDICUS*. 2016; 6 (12):103-105.

4. Minisola S., Cipriani C., Diacinti D., Tartaglia F, Scillitani A, Pepe J, Scott-Coombes D. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016; Jan;174(1):1-8. doi: 10.1530 / EJE-15-0565. .

5. Белоконев В. И., Галстян Н. Э., Пушкин С. Ю., Ковалева З. В., Селезнева Е. В. Осложненное течение и нестандартные ситуации при лечении пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017; 20(3-2):28-33.

6. Донюков А. И., Аристархов В. Г., Пузин Д. А., Аристархов Р.В., Харина О. И. Особенности проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза в Рязанской области. *Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова*. Издательство РГМУ имени академика И.П. Павлова (Рязань). 2017:124-126.

7. Колобанов А. А. Хирургическая тактика при первичном гиперпаратиреозе: Дис. ... канд. мед. Наук. Ярославль; 2018. Доступно по: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/43f/>

[Avtoreferat-Kolobanov.pdf](#). Ссылка активна на 01.07.2022.

8. Макаров И. В., Жиров В. В., Колсанов А. В., Галкин Р. А., Сидоров А. Ю., Хохлова Д. О. Использование предоперационного 3D-моделирования в диагностике и хирургическом лечении третичного гиперпаратиреоза. *Новости хирургии*. 2019; 27(3):307-317. doi: 10.18484/2305-0047.2019.3.307

9. Котельникова Л. П., Мокина Г. Ю., Полякова Н. Г. Гипокальциемия после паратиреоидэктомии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):75-79. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-75-79

10. Котова, И. В., Белошицкий М. Е., Игнатьев В. Г. Костные изменения челюстей как следствие первичного гиперпаратиреоза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):80-84. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-80-84

11. Ромашенко П. Н. Фомин Н. Ф., Майстренко Н. А., Малеев Ю. В., Криволапов Д. С., Прядко А. С., Вшивцев Д. О., Старчик Д. А. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):155-164. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-155-164

12. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации 2020 год. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/88_1. Ссылка активна на 01.07.2022.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya., Kuznetsov N. S., Pigarova E. A., Voronkova I. A., Lipatenkova A. K., Egshatyan L. V., Mammadova E. O., Krupinova Yu. A. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problems of endocrinology*. 2016; 62(6):40-77. (In Russ) doi: 10.14341/probl201662640-77

2. Van der Plas W Y, Noltes M E, Schaeffers A W M A, Brouwers A N, van der Horst-Schrivers A N A, Kruijff S. Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1870.

3. Rikhsieva N. T., Khodzhaeva F. S., Nizomozhaeva Sh. B. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism. *MEDICUS*. 2016; 6 (12):103-105. (In Russ).

4. Minisola S., Cipriani C., Diacinti D., Tartaglia F, Scillitani A, Pepe J, Scott-Coombes D. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016; Jan;174(1):1-8. doi: 10.1530 / EJE-15-0565.

5. Belokonev V. I., Galstyan N. E., Pushkin S. Yu., Kovaleva Z. V., Selezneva E. V. Complicated course and non-standard situations in the treatment of patients with primary and tertiary hyperparathyroidism. *Tavrishesky medico-biologichesky vestnik*. 2017;20(3-2):28-33. (In Russ).
6. Donyukov A. I., Aristarkhov V. G., Puzin D. A., Aristarkhov R. V., Kharina O. I. Features of the problem of diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in the Ryazan region. *Surgical correction of endocrine disorders: a collection of scientific papers dedicated to the 25th anniversary of the Department of Surgical Endocrinology, edited by Doctor of Medical Sciences, prof. V.G. Aristarkhov. RSMU named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan)*. 2017:124-126. (In Russ).
7. Kolobanov A. A. *Surgical tactics in primary hyperparathyroidism: Dis. ... candidate of Medical Sciences*. Yaroslavl; 2018. Available by: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/43f/Avtoreferat-Kolobanov.pdf>. Accessed 01.07.2022. (In Russ).
8. Makarov I. V., Zhirov V. V., Kolsanov A. V., Galkin R. A., Sidorov A. Yu., Khokhlova D. O. The use of preoperative 3D modeling in the diagnosis and surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Surgery news*. 2019; 27(3):307-317. (In Russ) doi: 10.18484/2305-0047.2019.3.307
9. Kotelnikova L. P., Mokina G. Yu., Polyakova N. G. Hypocalcemia after parathyroidectomy. *Tavrishesky medico-biologichesky vestnik*. 2020;23(2):75-79. (In Russ) doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-75-79
10. Kotova I. V., Beloshitsky M. E., Ignatyuk V. G. Bone changes of the jaws as a consequence of primary hyperparathyroidism. *Tavrishesky medico-biologichesky vestnik*. 2020;23(2):80-84. (In Russ) doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-80-84
11. 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 surgical interventions on the parathyroid glands. *Tavrishesky medico-biologichesky vestnik*. 2020;23(2):155-164. (In Russ). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-155-164
12. Primary hyperparathyroidism: guidelines, 2020. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/88_1. Accessed 01.07.2022.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ КОРОТКИМ ПИЩЕВОДОМ

Седаков И. Е.¹, Совпель И. В.¹, Совпель О. В.¹, Шаповалова Ю. А.², Михайличенко В. Ю.³, Самарин С. А.³

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, проспект Ильича 16, Донецк;

²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря,

Полоцкая ул., 2А, Донецк.

³Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук,

профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, Head of the Department of General Surgery, Aqnesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Care, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

Sedakov I. E., <https://orcid.org/0000-0002-9092-9475>

Sovpel I. V., <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>

Sovpel O. V., <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>

Shapovalova Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-8558-1216>

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных грыжей пищевода отверстия диафрагмы, осложненных коротким пищеводом. Материалы и методы. В работе проведен анализ результатов проспективного исследования хирургического лечения 113 пациентов, оперированных по поводу ГПОД на хирургических базах Донецкого Национального Медицинского Университета имени М. Горького за период 2013–2021 гг. Пациенты разделены на 2 группы исследования в зависимости от протяженности интраабдоминального сегмента пищевода. Исследуемую группу составили 54 пациента, которым процедура удлинения пищевода выполнялась при протяженности его интраабдоминальной части менее 4 см. С целью удлинения пищевода в данной группе применялась только гастропластика по Коллису. Группу сравнения составили 59 пациентов, которым процедура удлинения пищевода выполнялась при протяженности интраабдоминального сегмента пищевода менее 2 см. Результаты. Гастропластика по Коллису в связи с протяженностью интраабдоминального сегмента пищевода менее 4 см в группе исследования выполнена у 17 (31,5%) пациентов. В группе контроля протяженность интраабдоминального сегмента пищевода менее 2 см отмечена у 6 (10,2%), которая была скорректирована выполнением переднелатеральной ваготомией. Длительность оперативного вмешательства исследуемой группе составила 189 (80-290) мин, в группе сравнения – 136 (90-320) мин, $p=0,001$. Послеоперационные осложнения в исследуемой группе отмечены у 8 (14,8%) пациентов, а в группе сравнения у 4 (6,8%) пациентов, $p=0,281$. В исследовании зафиксирован 1 (1,7%) летальный исход в группе сравнения. Период наблюдения за пациентами составил 38(12-66) месяцев. В отдаленном периоде в исследуемой группе рецидив диагностирован у 2 (3,7%) пациентов, в контрольной группе – у 11(20%) пациентов, $p=0,026$. Удовлетворены результатом оперативного вмешательства в исследуемой группе был 51 (94,4%) пациент, в группе контроля - 46(79,3%) пациентов, $p=0,038$. Выводы. При диагностировании интраоперационно укорочения пищевода показано выполнение процедуры удлинения пищевода по Коллису. Расширение показаний к гастропластике по Коллису позволяет снизить частоту рецидива и неудовлетворительного результата в отдаленном периоде, не оказывая влияния на частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: грыжа пищевода отверстия диафрагмы, лапароскопическая хирургия, короткий пищевод, гастропластика по Коллису.

SURGICAL TREATMENT OF HIATAL HERNIAS COMPLICATED BY SHORT ESOPHAGUS

Sedakov I. E.¹, Sovpel I. V.¹, Sovpel O. V.¹, Shapovalova Yu. A.², Mykhaylichenko V. Yu.³, Samarin S. A.³

¹National Medical University. M. Gorky, Donetsk;

²Republican Cancer Center named after Professor G.V. Bondar, Donetsk;

³Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation.

SUMMARY

Goal: to analyze the short-term and long-term results of surgical treatment of patients with hiatal hernia complicated by a short esophagus. Materials and methods. This work analyzes the results of a prospective study of the surgical treatment of 113 patients, who underwent surgical treatment of hiatal hernias. Patients were divided into 2 study groups depending on the length of the intraabdominal segment of esophagus. The study group consisted of 54 patients, who underwent the esophagus lengthening procedure when the length of its intraabdominal part was less than 4 cm. As lengthening procedure only Collis gastroplasty was used in this group. The comparison group consisted of 59 patients, where esophageal lengthening was performed when the length of its intraabdominal part was less than 2 cm. Results. In case of length of the intraabdominal segment of the esophagus less than 4 cm Collis gastroplasty in the study group was performed in 17 (31.5%) patients. The length of the intraabdominal segment of the esophagus less than 2 cm in the control group was noted in 6 (10.2%), which was corrected by vagotomy. The duration of the surgery in the study group was 189 (80-290) minutes, in the comparison group – 136 (90-320) minutes, $p=0.001$. Postoperative complications in the study group were noted in 8 (14.8%) patients, and in the comparison group in 4 (6.8%) patients, $p=0.281$. There was 1 (1.7%) lethal outcome in the comparison group. The observation period for the patients was 38 (12-66) months. In the long-term period, recurrence was noted in 2 (3.7%) patients in the study group, in 11 (20%) patients in the control group, $p=0.026$. 51 (94.4%) patients were satisfied by the results of surgery in the study group, 46 (79.3%) patients in the control group, $p=0.038$. Results. In case of shortening of the esophagus diagnosed intraoperatively, it is shown that the Collis esophagus lengthening procedure should be performed. Enhancement of indications for Collis gastroplasty allows to reduce the frequency of recurrence and unsatisfactory results in the long-term period, without affecting on the frequency of intraoperative and postoperative complications.

Key words: Hiatal hernia, laparoscopic repair, sort esophagus, Collis gastroplasty, short-term and long-term results.

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) являются достаточно распространенной патологией и часто связаны с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Хирургическое вмешательство является единственным методом, позволяющим восстановить анатомо-функциональные нарушения, возникающие при данном состоянии. Лапароскопическая фундопликация, впервые описанная в 1991 году, и по сей является день «золотым стандартом» в лечении ГПОД и ГЭРБ, имеющим безусловные преимущества перед открытыми вмешательствами [1]. Внедрение малоинвазивных методик позволило многократно увеличить количество выполняемых оперативных вмешательств и достаточно хорошо стандартизировать этапы их выполнения. Тем не менее, рецидивы после лапароскопической пластики ПОД встречаются часто и достигают, по данным различных авторов, 40-60% [1-3].

Более высокая частота рецидивов после первичной пластики ГПОД может быть вызвана различными факторами. Тем не менее, ряд авторов одной из основных причин неудовлетворительного результата после выполненного вмешательства считают наличие нередуцированного интраоперационно короткого пищевода [4-5]. Причиной развития укорочения пищевода у пациентов с ГПОД является развитие и длительное существование гастроэзофагеального рефлюкса вследствие нарушения функции нижнего пищеводного сфинктера [4].

Частота встречаемости короткого пищевода у пациентов с симптомными ГПОД и ГЭРБ в среднем составляет 10-20% [4-5], а, по данным отдельных авторов, достигает 60% [6-7]. Наиболее распространенным методом коррекции укоро-

чения пищевода является гастропластика по Коллису [4-8]. Определение четких показаний и совершенствование технических способов выполнения процедур по удлинению пищевода при выполнении операций по поводу ГПОД и ГЭРБ нуждаются в проведении дополнительных исследований для выработки унифицированного подхода к лечению данной категории пациентов.

Цель исследования: анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, осложненных коротким пищеводом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов проспективного исследования хирургического лечения 113 пациентов, оперированных по поводу ГПОД на хирургических базах Донецкого Национального Медицинского Университета имени М. Горького за период 2013–2021 гг. Все пациенты с данной патологией оперированы согласно стандартной общепринятой методике, которая включала выделение грыжевого мешка, максимально высокую мобилизацию пищевода в средостении, крурорафию простым шовным способом и фундопликацию по Ниссену. После окончания крурорафии и перед началом выполнения фундопликации всем пациентам производилось измерение длины пищевода. В зависимости от протяженности интраабдоминального сегмента пищевода пациенты разделены на 2 группы исследования. Исследуемую группу (I) составили 54 пациента, которым процедура удлинения пищевода выполнялась при протяженности его интраабдоминальной части менее 4 см. С целью удлинения пищевода в группе применялась гастропластика по Коллису.

Группу сравнения (II) составили 59 пациентов, которым процедура удлинения пищевода, согласно общепринятых подходов, выполнялась только при протяженности интраабдоминального сегмента пищевода менее 2 см, причем процедура удлинения пищевода начиналась с передней ваготомии, в случае если протяженность пищевода оставалась менее 2 см, выполнялась гастропластика по Коллису.

Показаниями к оперативному лечению данной группы пациентов были:

- клинически, рентгенологически и эндоскопически подтвержденные ГПОД;
- длительно существующий гастроэзофагеальный рефлюкс, а также клинически значимые экстрапищеводные проявления ГПОД и ГЭРБ на фоне неэффективной консервативной терапии 3 и более месяцев;
- возраст пациентов старше 18 лет, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, анестезиологический риск по шкале ASA не выше 3.

Все случаи ГПОД были подтверждены полипозиционным рентгенконтрастным исследованием пищевода и желудка и фиброгастродуоденоскопией. С целью подтверждения патологического желудочного рефлюкса пациентам выполнялась рН-метрия пищевода. В сомнительных случаях для подтверждения наличия ГПОД рентгенконтрастное и эндоскопическое исследования дополнялись КТ.

Оперативные вмешательства выполнялись лапароскопически и включали следующие стандартные этапы: рассечение пищеводно-диафрагмальной связки с иссечением грыжевого мешка с предохранением ветвей блуждающего нерва; препарирование обеих ножек диафрагмы, максимально высокая трансхиатальная мобилизация пищевода в средостении; мобилизация дна желудка путем пересечения желудочно-селезеночной связки с проходящими в ней короткими желудочными артериями для создания манжетки без натяжения; редуцирование дефекта ПОД (простая шовная крурорафия); создание фундопликационной манжетки на желудочном зонде 30-36 Fr по методике Ниссена [1; 9; 10]. Особенности при выполнении гастропластики по Коллису были следующие. Первый линейный ротационный степлер 60 мм проводился через порт в правом подреберье по среднеключичной линии. Для эффективной конфигурации абдоминального сегмента пищевода степлер накладывался параллельно толстому зонду 30-36 Fr от угла желудка в каудальном направлении (рисунок 1-а). После прошивания и рассечения желудка, по верхнему краю степлерного шва имеется небольшой избы-

ток стенки кардии (рисунок 1-б), который резецировался с использованием линейного неповоротный 60 мм степлер, проводившийся через троакар в левом либо правом подреберье (рисунок 1-в). Дно желудка с линией механического шва не резецировалось, а использовалось для формирования фундопликационной манжетки (рисунок 1-г). При формировании манжетки, последняя фиксировалась к пищеводу первым швом над верхним краем степлерного шва.

При определении длины интраабдоминального сегмента пищевода локализация гастроэзофагеального перехода четко определялась при помощи интраоперационной эзофагогастроскопии, расстояние между Z-линией и пищеводным отверстием диафрагмы определялось в сантиметрах при помощи промаркированного зонда.

Контрольные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно либо при необходимости внепланово. Обязательным методом обследования при ежегодном контрольном осмотре после операции являлось рентген-контрастное исследование пищевода и желудка, которое в случае наличия жалоб либо 1 раз в 2-3 года дополнялось эндоскопическим исследованием. При необходимости, для пациентов, имевших рецидив жалоб ГЭРБ, не подтвержденный рентгенологически или эндоскопически, проводился суточный внутрипищеводный рН-мониторинг с расчетом индекса DeMeester. При подозрении на рецидив всем пациентам выполнялась компьютерная томография. Субъективные методы включали изучение соматического статуса при помощи специализированного опросника GERD-HRQL (GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire), являющийся наиболее специфичным при оценке результатов хирургического лечения ГПОД, осложненных ГЭРБ [11].

Статистический анализ был проведен в программе RStudio Version 1.1.383© 2009–2017 RStudio, Inc., GPL. Статистический анализ был проведен в программе RStudio версия 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, при нормальном распределении (тест Шапиро-Уилка), если же распределение отличалось от нормального - медиана и межквартильный интервал. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов по основным прогностическим признакам представлена в таблице 1. По возрасту, полу, характеру жалоб, типу грыжи и выраженности рефлюкс-эзофагита исследуемые группы были сопоставимы (таб. 1).

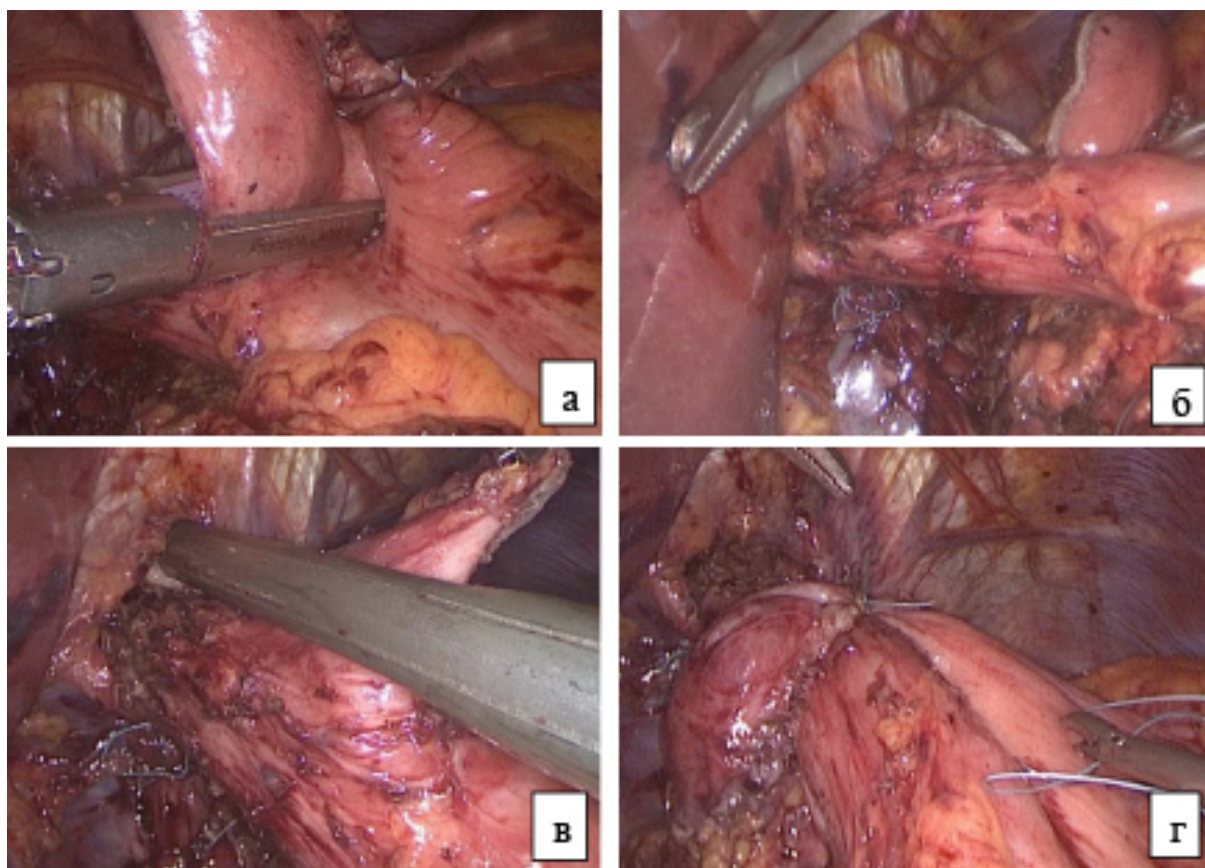


Рис. 1. Этапы выполнения оперативного вмешательства: а - наложение ротационного линейного степлера на кардиоэзофагеальный угол; б - пересечение дна желудка; в - отсечение избытка кардиального отдела желудка; г – формирование фундопликационной манжетки

При сочетании ГПОД с другой хирургической патологией выполнялись симультанные вмешательства: в группе исследования по поводу желчекаменной болезни лапароскопическая холецистэктомия выполнена у 8 (14,8%) пациентов, в группе сравнения по поводу желчекаменной болезни лапароскопическая холецистэктомия выполнена у 4 (6,8%) пациентов и по поводу грыж передней брюшной стенки у 3 (5,1%) пациентов выполнена лапароскопическая герниоаллопластика.

После окончания этапа выделения грыжевого мешка и высокой мобилизации пищевода в средостении пациентам обеих групп выполнена интраоперационная фиброгастроскопия, определение проекции Z-линии и измерение длины абдоминального сегмента пищевода. В исследуемой группе протяженность абдоминального сегмента пищевода составила 2,9 (0,5-5) см, при этом протяженность пищевода менее 4 см отмечена у 17 (31,5%) пациентов, что, согласно плану исследования, потребовало выполнения гастропластики по Коллису. В группе контроля протяженность интраабдоминального сегмента пищевода составила 3,2 (1-4,5) см, при этом длина пищевода менее 2 см отмечена в 6 (10,2%) случаях. В данном

случае, согласно плана исследования, с целью удлинения пищевода выполнена односторонняя, как правило, передне-латеральная, ваготомия. Выполнения гастропластики по Коллису пациентам данной группы не потребовалось.

Интраоперационные осложнения в группе исследования отмечены у 4 (7,4%) пациентов. В 1 случае отмечено кровотечение из парагастральных сосудов бассейна левой желудочной артерии до 50 мл, в 1 случае кровотечение из паренхимы печени вследствие травмы ретрактором до 75 мл, в 1 случае отмечена перфорация дна желудка при тракции, в 1 случае травмирован пищевод при мобилизации в средостении и диссекции грыжевого мешка. Кровотечения остановлены путем коагуляции, дефекты стенки желудка и пищевода ушиты. В группе контроля интраоперационные осложнения отмечены у 5 (8,5%) пациентов. Отмечено 2 случая кровотечения при пересечении коротких желудочных сосудов до 50 и 75 мл соответственно, 1 случай повреждения капсулы селезенки с кровопотерей до 75 мл, в 1 случае отмечено кровотечение из бассейна задней диафрагмальной артерии при прошивании левой ножки диафрагмы во время крурорафии до 100 мл, в 1 случае отмечена травма пищевода при мобили-

Характеристика пациентов на дооперационном этапе

Прогностический признак	Группа исследования, n=54	Группа сравнения, n=59	Уровень значимости
Пол			
Мужской	22 (40,7%)	27 (45,8%)	p=0,728
Женский	32 (59,3%)	32 (54,2%)	
Возраст, лет (SD)	52±5,3	52±6,4	p=0,621
Основные жалобы			
Изжога	43 (79,6%)	49 (83,1%)	p=0,822
Боль в эпигастрии	29 (53,7%)	28 (47,5%)	p=0,635
Боль за грудиной	16 (29,6%)	14 (23,7%)	p=0,62
Отрыжка	19 (35,2%)	15 (25,4%)	p=0,355
Регургитация	8 (14,8%)	10 (17%)	p=0,958
Дисфагия	9 (16,7%)	8 (13,6%)	p=0,843
Рефлюкс-эзофагит			
1 ст.	29 (53,7%)	26 (42,4%)	p=0,404
2 ст.	17 (31,5%)	27 (45,8%)	p=0,173
3 ст.	8 (14,8%)	6 (10,2%)	p=0,645
Тип грыжи			
Скользкая	22 (40,7%)	25 (42,4%)	p=0,988
Параэзофагеальная	15 (27,8%)	21 (35,6%)	p=0,491
Смешанная	17 (31,5%)	13 (22%)	p=0,356
Симультанные операции	8 (14,8%)	7 (11,9%)	p=0,854

зации кардиоэзофагеального перехода. Стоит так же отметить, что отмеченные интраоперационные осложнения не носили тяжелого характера и не потребовали конверсии.

Достаточно частой ситуацией во время высокой мобилизации пищевода либо при выделении грыжевого мешка в средостении отмечается травма плевры с развитием интраоперационного карботоракса, которая отмечена в общей группе у 9 (8%) пациентов. Данная ситуация, не требует отдельного дренирования плевральной полости, в течении суток пневмоторакс разрешался самостоятельно путем удлинения абдоминального дренажа по Бюлау. У большинства пациентов в первые сутки после операции имелись явления минимального серозного плеврита, не потребовавших выполнения плевральных пункций. Данные состояния к числу осложнений мы не относили.

Длительность оперативного вмешательства исследуемой группе составила 189 (80-290) мин, в группе сравнения – 136 (90-320) мин.

Послеоперационные осложнения в исследуемой группе отмечены у 8 (14,8%) пациентов, а в группе сравнения у 4 (6,8%) пациентов (таб. 2).

Из тяжелых осложнений следует отметить у 1 (1,7%) пациента в группе с сравнения в 1-е сутки послеоперационного периода после экстубации и пробуждения развилась сначала фибрилляция предсердий, перешедшая в сложное нарушение ритма с явлениями ишемии миокарда, отеком легких. Несмотря на то, что пациент находился в отделении реанимации, на фоне нарастающих явлений острой сердечно-легочной недостаточности пациент умер. Нарушение ритма в виде пароксизма фибрилляции предсердий отмечено в исследуемой группе у 2 (3,7%) пациентов, в группе сравнения у 1 (1,7%) пациента. Фебрильная лихорадка, причину которой в послеоперационном периоде инструментальными методами обследований установить не удалось, отмечена у 3 (5,6%) пациентов в группе исследования и 1 (1,7%) пациента в группе сравнения. У 2 (3,7%) пациентов в группе исследования на фоне появившейся лихорадки диагностирована нижнедолевая пневмония слева. У 1 (1,7%) пациента так же из группы сравнения длительно сохранялись симптомы гастростаза, что потребовало продолжения терапии прокинетики в послеоперационном периоде. У

Таблица 2

Структура послеоперационных осложнений у пациентов после пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы

Причина осложнения	Группа исследования, n=54	Группа сравнения, n=59
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	2 (3,7%)	1 (1,7%)
Гастростаз, n (%)	-	1 (1,7%)
Нижнедолевая пневмония, n (%)	2 (3,7%)	-
Фебрильная лихорадка, n (%)	3 (5,6%)	1 (1,7%)
Послеоперационный панкреатит, n (%)	1 (1,9%)	-
Аритмогенный шок	-	1 (1,7%)
Всего, n (%)	8 (14,8%)	4 (6,8%)

1 (1,9%) пациента в группе исследования на 5 сутки послеоперационного периода диагностирован послеоперационный панкреатит.

В исследовании зафиксирован 1 (1,7%) летальный исход в группе сравнения. Длительность пребывания в стационаре в исследуемой группе составила $7,9 \pm 1,8$ дней, послеоперационный койко-

день составил $5,6 \pm 1,8$ дня. В группе контроля длительность пребывания в стационаре составила $7,4 \pm 1,6$ дня, послеоперационный койко-день составил $4,8 \pm 1,5$ дня. Результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы в исследуемой и контрольной группах отображены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты лечения пациентов исследуемой и контрольной групп

Показатель после операции	Группа исследования, n=54	Группа сравнения, n=59	Уровень значимости
Длительность операции, мин	189 (80-290)	136 (90-320)	0,01
Длительность пребывания в стационаре, дней	$7,9 \pm 1,8$	$7,4 \pm 2,4$	0,772
Частота интраоперационных осложнений, n (%)	4 (7,4%)	5 (8,5%)	0,89
Частота послеоперационных осложнений, n (%)	8 (14,8%)	4 (6,8%)	0,281
Дисфагия, n (%)	1 (1,9%)	1 (1,7%)	0,507
Анатомический рецидив, n (%)	1 (1,9%)	7 (12,1%)	0,084
Функциональный рецидив, n (%)	1 (1,9%)	4 (6,9%)	0,404
Рецидив в целом, n (%)	2 (3,7%)	11 (20%)	0,026
Удовлетворены оперативным вмешательством, n (%)	51 (94,4%)	46 (79,3%)	0,03*
Не удовлетворены оперативным вмешательством, n (%)	3 (5,6%)	12 (20,7%)	0,03*

Период наблюдения за пациентами составил 38 (12-66) месяцев. В отдаленном периоде в исследуемой группе был выявлен 1 (1,9%) анатомический рецидив, подтвержденный рентгенологически и эндоскопически. У 1 (1,9%) пациента через 9 месяцев отмечен возврат изжоги без достоверных данных анатомического рецидива, в связи с чем вынужден периодически принимать ИПП. У 1 (1,9%) пациента по истечению 3 ме-

сяцев наблюдения сохранялась умеренно выраженная дисфагия при быстром приеме плотной пищи. В послеоперационном периоде с помощью эзофагофиброгастроскопии обследованы пациенты с наличием жалоб, а также все пациенты с выполненной гастропластикой по Коллису. У 1 (1,9%) пациента с рецидивом гастроэзофагеального рефлюкса выявлен эзофагит нижней трети пищевода I степени. У 1 (4,6%) пациента после

гастропластики по Коллису выявлена небольшая эрозия до 7 мм в диаметре в зоне механического шва сформированного неозофагуса без клинических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса либо рецидива ГПОД. В группе контроля рентгенологически и эндоскопически диагностировано 7 (12,1%) анатомических рецидивов и 4 (6,9%) случая рецидива гастроэзофагеального рефлюкса без признаков рецидива ГПОД.

Результаты анкетирования пациентов в послеоперационном периоде при помощи опросника GERD – HRQL показало значительное улучшение качества жизни в сравнении с дооперационным показателем в обеих группах исследования. Суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL в исследуемой группе в отдаленном периоде составил $4,8 \pm 2,2$ в сравнении с дооперационным показателем - $23,3 \pm 4,2$ балла ($p=0,001$). В группе сравнения данный показатель составил $3,7 \pm 1,9$ в сравнении с дооперационным показателем - $26,1 \pm 5,4$ балла ($p=0,001$). В группе исследования 43 (79,6%) пациентов были удовлетворены своим состоянием, нейтрально свое настоящее состояние оценили 7 (13%) пациентов, 3 (5,6%) пациента оценили совет состояние как неудовлетворительно. В группе сравнения 41 (70,7%) пациент были удовлетворены своим состоянием, нейтрально свое настоящее состояние оценили 5 (8,6%) пациентов, 12 (20,7%) пациентов оценили свое состояние как неудовлетворительно.

Среди жалоб, которые не оцениваются с помощью опросника GERD – HRQL, тем не менее оказавших влияние на удовлетворенность собственным состоянием и результаты исследования, нами отмечены следующие. У 1 (1,9%) пациента в исследуемой группе и 2 (3,5%) пациентов в группе контроля в отдаленном периоде отмечали периодические достаточно выраженные боли в грудной клетке, однако данных за рефлюкс либо рецидив заболевания при обследовании не выявлено. 1 (1,9%) пациент в группе исследования и 1 (1,7%) пациент в группе контроля предъявляли жалобы на диспептический синдром, проявлявшийся вздутием в эпигастрии и периодическим жидким стулом, что требовало периодического приема спазмолитиков и ферментов. При этом стоит отметить, что пациент с диспептическим синдромом в исследуемой группе оценил свое состояние нейтрально, а пациент в группе контроля - неудовлетворительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема короткого пищевода известна достаточно давно. Впервые короткий пищевод рентгенологически описал Plenk в 1922 году, а как интраоперационную проблему во время выполнения пластик по поводу ГПОД Harrington в 1931 году

[12]. Одной из основных причин данного состояния является нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера при длительно существующей ГПОД и присоединение хронического гастроэзофагеального рефлюкса, что ведет к развитию воспалительного процесса в стенке пищевода и параэзофагеальной клетчатке и, как следствие, фиброзу с развитием укорочения пищевода [4]. Методика оперативного вмешательства для лечения короткого пищевода, вызванного гастроэзофагеальным рефлюксом, как альтернатива резекции пищевода была предложена в 1957 году John Collis [13], который сформировал неозофагус протяженностью 2 см. В последующем методика была доработана, предложено дополнять оперативное вмешательство фундопликацией, как правило, по Ниссену [1; 9; 10].

Выявляемость короткого пищевода, по данным литературы, достаточно разнится, колеблясь от 0 до 60% [4; 5]. Отдельные авторы считают истинный короткий пищевод крайне редким явлением и, в случае диагностирования, выполнение высокой медиастинальной диссекции достаточным для перемещения пищеводно-желудочного перехода в нужное положение в брюшной полости, отрицая необходимость применения процедур по удлинению пищевода [14; 15]. Тем не менее достаточно большая когорта хирургов отмечает короткий пищевод в среднем у 20%-30% пациентов, многие из которых рутинно используют операцию Коллиса при пластике ГПОД [6-8; 16]. Следует отметить, что частота применения процедур по удлинению пищевода при пластике ГПОД, по данным литературы, в среднем не превышает 3%-4% [4], что абсолютно не коррелирует с данными о частоте встречаемости короткого пищевода у пациентов с ГПОД [5-8; 16].

Безусловно и то, что понятие «короткий пищевод» четко не определено, причем многие хирурги трактуют его как невозможность интраоперационно адекватного перемещения пищеводно-желудочного перехода в брюшную полость [4; 5]. На наш взгляд, коротким пищеводом при выполнении пластики ГПОД следует называть его недостаточную протяженность в брюшной полости для формирования фундопликационной манжетки. Учитывая различия в понимании самого термина, разнятся и показания к выполнению процедур по удлинению пищевода. Так же, нет четких рекомендаций к необходимой протяженности формируемого неозофагуса. При планировании исследования одной из основных проблем являлась неопределенность в понятии короткого пищевода при ГПОД, а, следовательно, выработки показаний к гастропластике по Коллису. Хирурги приводят различные цифры минимальной протяженности абдоминального сегмента пище-

вода перед формированием фундопликационной манжетки, как правило менее 1,5-2 см [6-8; 16; 17]. Более того, в литературе отсутствует четкое обоснование, почему длина интраабдоминального сегмента пищевода должна быть менее 1 или, скажем, 2 см для применения процедуры по удлинению пищевода. С этой целью ранее нами проведено исследование по изучению необходимой протяженности абдоминального сегмента пищевода при операциях по поводу ГПОД и ГЭРБ [18]. В данном исследовании нами теоретически обосновано, что необходимая протяженность абдоминального сегмента пищевода при пластике ГПОД и ГЭРБ должна быть не менее 4 см.

Проводя сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов обеих групп исследования с данными литературы можно отметить следующее. В нашем исследовании отмечен 1 (0,9%) летальный исход в контрольной группе, послеоперационная летальность в которой составила 1,7%. В целом, показатель летальности при лапароскопических вмешательствах по поводу ГПОД и ГЭРБ достаточно низкий, по данным литературы колеблется в пределах от 0 [15; 18; 19] до 1,5-1,7% [8; 23; 24]. Длительность оперативного вмешательства была выше в исследуемой группе 189 (80-290) минут против 136 (90-320) минут в группе контроля, $p=0,01$), безусловно вследствие расширения объема оперативного вмешательства. Тем не менее, авторы, применяющие методику клиновидной фундэктомии при выполнении гастропластики по Коллису приводят схожие цифры: 184 мин по данным Terry et al. [19] и 133 мин по данным Weltz et al. [21]. Авторы, применяющие комбинированный тораколапароскопический доступ либо используя методику с циркулярным степлером отмечают большую продолжительность оперативного вмешательства от 229 мин по данным Nason et al. [8] и от 233 мин по данным Thota et al. [25] до 275 мин по данным Whitson et al. [24].

Частота послеоперационных осложнений колеблется по данным различных авторов от 6%-7% [19; 24] до 24%-30% [9; 15; 23]. Наиболее грозным осложнением, не смотря на высокую надежность современных сшивающих аппаратов, часто заставляющим хирурга воздержаться от применения гастропластики по Коллису, является развитие несостоятельности степлерного шва. Несмотря на то, что частота данного осложнения не превышает по данным литературы 3%-4%, его развитие влечет за собой возможность повторного оперативного вмешательства и даже приводит к летальному исходу [6; 7]. Так частота данного осложнения по данным Nason et al. [7] составила 2,6%, по данным Pierre et al. [6] – 3%. В исследуемой группе данное осложнение не отмечено,

хотя обращает на себя внимание 3 (5,6%) случая фебрильной лихорадки не установленной этиологии. У пациентов, оперированных по поводу ГПОД, частыми являются кардиологические осложнения. В исследуемой и контрольной группах отмечено по 2 случая пароксизма фибрилляции предсердий, причем в группе контроля в 1 (1,7%) случае с развитием аритмогенного шока и ишемии миокарда, приведшим к летальному исходу. По данным литературы, помимо различных нарушений ритма, так же часто встречаются инфаркты миокарда и тромбоэмболии. Частым клинически значимым осложнением, которое отмечают практически все авторы – развитие послеоперационная пневмония, которая в исследуемой группе отмечена в 2(3,7%) случаях. В целом частота послеоперационных осложнений, не смотря на имеющуюся тенденцию к увеличению в группе исследования (14,8% против 6,8% в группе контроля, $p=0,28$), статистически значимо между группами не отличалась, а также была сопоставима с данными литературы [1; 9; 10]. В общей группе летальность составила 0,9%. Тем не менее, 91,7% осложнений относились к I-II степени по Clavien-Dindo, были купированы консервативно и не потребовали повторных хирургических вмешательств.

Основная цель оперативного вмешательства при коррекции ГПОД, осложненной ГЭРБ является, безусловно, улучшение качества жизни пациента. Одной из главных проблем после пластики ГПОД, осложненных ГЭРБ, является возникновение в отдаленном периоде рецидива, частота которого по данным литературы колеблется в среднем в пределах 15%-30% [1; 9; 10]. Появление рецидива, как правило, значительно влияет на качество жизни пациента, причем в отдельных случаях симптомы могут быть более выражены в сравнении с дооперационным периодом (5-6). В отдаленном периоде в группе контроля рецидив диагностирован у 11(20%) пациентов. Следует отметить, что в ранее опубликованных нами работах при ретроспективном анализе результатов лечения 171 пациента данный показатель составил 22,8% [19], что так же соответствует данным последних метаанализов [20-22]. Расширение показаний к процедуре удлинения пищевода в исследуемой группе позволило снизить частоту рецидива до 3,7% (2 случая, $p=0,026$). В группе исследования гастропластика по Коллису в случае диагностирования укорочения пищевода была выполнена у 17 (31,5%). На низкую частоту возникновения рецидива в отдаленном периоде указывают и авторы, рутинно применяющие процедуру удлинения пищевода по Коллису при пластике ГПОД. Так по данным Pierre et al. [6] частота рецидива составила 2,4%, по данным

Whitson et al. [23] – 4,7%, по данным Zehetner et al. [24] – 2,4%, по данным Mattioli et al. [16] – 3% соответственно. Удовлетворены результатом оперативного вмешательства в группе исследования был 51 (94,4%) пациент, в группе сравнения – 46 (79,3%) пациентов ($p=0,038$). Основной причиной неудовлетворенности состоянием послужили клинические проявления в отдаленном периоде, связанные с рецидивом ГЭРБ, болью либо дисфагией при возникновении анатомического рецидива.

Заключение. Длительный анамнез ГПОД, осложненной гастроэзофагеальным рефлюксом, является одной из основных причин развития приобретенного короткого пищевода у данной категории пациентов. Ключевым моментом во время выполнения оперативного вмешательства по поводу ГПОД является оценка положения гастроэзофагеального перехода и длины интраабдоминальной части пищевода перед формированием фундопликационной манжетки. При диагностировании интраоперационно укорочения пищевода показано выполнение процедуры по удлинению пищевода по Коллису. Широкое внедрение лапароскопических методик и современных сшивающих аппаратов позволяет достичь высокую эффективность и безопасность данного оперативного вмешательства. Расширение показаний к гастропластике по Коллису позволяет снизить частоту неудовлетворительных результатов в отдаленном периоде, не оказывая влияния на частоту послеоперационных осложнений. Тем не менее, определение четких показаний и выработка оптимальной техники выполнения гастропластики по Коллису нуждаются в уточнении и дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Грубник В. В., Малиновский А. В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы: монография. Одесса: 2015.
2. Oelschlager B. K., Pellegrini C. A., Hunter J. G. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg.* 2011;213:461–468. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017.
3. Dallemagne B., Quero G., Lapergola A., Guerriero L., Fiorillo C., Perretta S. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia.* 2018;22(6):909-919. doi: 10.1007/s10029-017-1706-8.
4. Kunio N. R., Dolan J. P., Hunter J. G. Short esophagus. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):641-52. doi:10.1016/j.suc.2015.02.015.
5. Hartwig M. G., Najmeh S. Technical Options and Approaches to Lengthen the Shortened Esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(4):387-394. doi:10.1016/j.thorsurg.2019.07.004.
6. Pierre A. F., Luketich J. D., Fernando H. C. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):1909–15. doi:10.1016/s0003-4975(02)04088-2.
7. Nason K. S., Luketich D. J., Awais O., Abbas G., Pennathur A., Landreneau R. J., Schuchert M. J. Quality of life after Collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1854-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.030.
8. Lugesesi M., Mattioli B., Daddi N., Bassi F., Pilotti V., Ferruzzi L., Mattioli S. True short esophagus in gastro-esophageal reflux disease: old controversies with new perspectives. *Ann Surg.* 1;274(2):331-338. doi: 10.1097/SLA.0000000000003582.
9. Andolfi C., Jalilvand A., Plana A., Fisichella P. M. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2016;26(10):778–783. doi:10.1089/lap.2016.0332.
10. Dallemagne B., Quero G., Lapergola A., Guerriero L., Fiorillo C., Perretta S. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia.* 2018;22(6):909-919. doi:10.1007/s10029-017-1706-8.
11. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:141-5 doi:10.1016/s1091-255x(98)80004-8.
12. Herbella F. A. M., Patti M. G., Del Grande J. C. When Did the Esophagus Start Shrinking? The History of the Short Esophagus. *Dis Esophagus.* 2009;22(7):550-8. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.00956.x.
13. Collis J. L. An operation for hiatus hernia with short oesophagus. *Thorax* 1957;12:181–188.
14. Madan A. K., Frantzides C. T., Patsavas K. L. The myth of the short esophagus. *Surg Endosc.* 2004;18(1):31-34. https://doi.org/10.1007/s00464-002-8611-6.
15. Migaczewski M., Zub-Pokrowiecka A., Grzesiak-Kuik A., Pędziwiatr M., Major P., Rubinkiewicz M., Winiarski M., Natkaniec M., Budzyński A. Incidence of true short esophagus among patients submitted to laparoscopic Nissen fundoplication. *VideosurgeryMiniinv.* 2015;10(1):10–14. https://doi.org/10.5114/wiitm.2015.48571.

16. Mattioli S., Lugaresi M., Ruffato A., Daddi N., Pierluigi Di Simone M., Perrone O., Brusori S. Collis-Nissen gastroplasty for short oesophagus. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2015;18:2015:mmv032. doi:10.1093/mmcts/mmvm032.
17. Weltz A. S., Zahiri R. H., Sibia U. S., Wu N., Fantry G. T., Park A. E. Patients are well served by Collis gastroplasty when indicated. *Surgery.* 2017;162(3):568-576. doi:10.1016/j.surg.2017.04.005.
18. Гринцов А. Г., Ищенко Р. В., Совпель И. В., Совпель О. В., Балабан В. В. Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Исследования и практика в медицине.* 2021;8(1):40-52. doi:10.17709/2409-2231-2021-8-1-4.
19. Седаков И. Е., Гринцов А. Г., Совпель И. В., Совпель О. В., Мате В. В. Лапароскопическая коррекция грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Новообразование (Neoplasm).* 2019;11(2):76-82. doi:10.26435/neoplasm.v11i2.282.
20. Tam V., Winger D. G., Nason K. S. A systematic review and meta-analysis of mesh versus suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *The American journal of surgery.* 2016;211(1):226-238. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.
21. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D. I., Gao X., Koetje J. H. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic mesh versus suture repair of hiatus hernia: objective and subjective outcomes. *Surgical endoscopy.* 2017;31(12):4913-4922. doi:10.1007/s00464-017-5586-x.
22. Sathasivam R., Bussa G., Viswanath Y. 'Mesh hiatal hernioplasty' versus 'suture cruroplasty' in laparoscopic paraoesophageal hernia surgery; a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery.* 2019;42:53-60. doi:10.1016/j.asjsur.2018.05.001.
23. Whitson B. A., Hoang C. D., Boettcher A. K., Dahlberg P. S., Andrade R. S., Maddaus M. A. Wedge gastroplasty and reinforced crural repair: important components of laparoscopic giant or recurrent hiatal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1196-202.
24. Zehetner J., DeMeester S. R., Ayazi S., Kilday P., Alicuben E. T., DeMeester T. R. Laparoscopic wedge fundectomy for Collis gastroplasty creation in patients with a foreshortened esophagus. *Ann Surg* 2014;260:1030-3. doi:10.1097/SLA.0000000000000504.
1. Grubnik V. V., Malinovsky A. V. Critical aspects of laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia: monograph. Odessa: 2015. (In Russ.)
2. Oelschlager B. K., Pellegrini C. A., Hunter J. G. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg.* 2011;213:461-468. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017.
3. Dallemagne B., Quero G., Lapergola A., Guerriero L., Fiorillo C., Perretta S. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia.* 2018;22(6):909-919. doi: 10.1007/s10029-017-1706-8.
4. Kunio N. R., Dolan J. P., Hunter J. G. Short esophagus. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):641-52. doi:10.1016/j.suc.2015.02.015.
5. Hartwig M. G., Najmeh S. Technical Options and Approaches to Lengthen the Shortened Esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(4):387-394. doi:10.1016/j.thorsurg.2019.07.004.
6. Pierre A. F., Luketich J. D., Fernando H. C. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):1909-15. doi:10.1016/s0003-4975(02)04088-2.
7. Nason K. S., Luketich D. J., Awais O., Abbas G., Pennathur A., Landreneau R. J., Schuchert M. J. Quality of life after Collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1854-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.030.
8. Lugaresi M., Mattioli B., Daddi N., Bassi F., Pilotti V., Ferruzzi L., Mattioli S. True short esophagus in gastro-esophageal reflux disease: old controversies with new perspectives. *Ann Surg.* 1;274(2):331-338. doi: 10.1097/SLA.00000000000003582.
9. Andolfi C., Jalilvand A., Plana A., Fisichella P. M. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2016;26(10):778-783. doi:10.1089/lap.2016.0332.
10. Dallemagne B., Quero G., Lapergola A., Guerriero L., Fiorillo C., Perretta S. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia.* 2018;22(6):909-919. doi:10.1007/s10029-017-1706-8.
11. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:141-5 doi:10.1016/s1091-255x(98)80004-8.
12. Herbella F. A. M., Patti M. G., Del Grande J. C. When Did the Esophagus Start Shrinking? The History of the Short Esophagus. *Dis Esophagus.* 2009;22(7):550-8. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.00956.x.

REFERENCES

13. Collis J. L. An operation for hiatus hernia with short oesophagus. *Thorax* 1957;12:181–188.
14. Madan A. K., Frantzides C. T., Patsavas K. L. The myth of the short esophagus. *Surg Endosc.* 2004;18(1):31-34. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8611-6>.
15. Migaczewski M., Zub-Pokrowiecka A., Grzesiak-Kuik A., Pędziwiatr M., Major P., Rubinkiewicz M., Winiarski M., Natkaniec M., Budzyński A. Incidence of true short esophagus among patients submitted to laparoscopic Nissen fundoplication. *VideosurgeryMiniinv.* 2015;10(1):10–14. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2015.48571>.
16. Mattioli S., Lugaresi M., Ruffato A., Daddi N., Pierluigi Di Simone M., Perrone O., Brusori S. Collis-Nissen gastroplasty for short oesophagus. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2015;18:2015:mmv032. doi:10.1093/mmcts/mmv032.
17. Weltz A. S., Zahiri R. H., Sibia U. S., Wu N., Fantry G. T., Park A. E. Patients are well served by Collis gastroplasty when indicated. *Surgery.* 2017;162(3):568-576. doi:10.1016/j.surg.2017.04.005.
18. Grintsov A. G., Ishchenko R. V., Sovpel I. V., Sovpel O. V., Balaban V. V. Causes of unsatisfactory results after laparoscopic plasty of hiatal hernia. *Research and practice in medicine.* 2021;8(1):40-52. doi:10.17709/2409-2231-2021-8-1-4. (In Russ.)
19. Sedakov I. E., Grintsov A. G., Sovpel I. V., Sovpel O. V., Mate V. V. Laparoscopic correction of hiatal hernia. *Neoplasm.* 2019;11(2):76-82. doi:10.26435/neoplasm.v11i2.282. (In Russ.)
20. Tam V., Winger D. G., Nason K. S. A systematic review and meta-analysis of mesh versus suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *The American journal of surgery.* 2016;211(1):226-238. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.
21. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D. I., Gao X., Koetje J. H. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic mesh versus suture repair of hiatus hernia: objective and subjective outcomes. *Surgical endoscopy.* 2017;31(12):4913–4922. doi:10.1007/s00464-017-5586-x.
22. Sathasivam R., Bussa G., Viswanath Y. ‘Mesh hiatal hernioplasty’ versus ‘suture cruroplasty’ in laparoscopic paraoesophageal hernia surgery; a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery.* 2019;42:53-60. doi:10.1016/j.asjsur.2018.05.001.
23. Whitson B.A., Hoang C. D., Boettcher A. K., Dahlberg P. S., Andrade R. S., Maddaus M. A. Wedge gastroplasty and reinforced crural repair: important components of laparoscopic giant or recurrent hiatal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1196–202.
24. Zehetner J., DeMeester S. R., Ayazi S., Kilday P., Alicuben E. T., DeMeester T. R. Laparoscopic wedge fundectomy for Collis gastroplasty creation in patients with a foreshortened esophagus. *Ann Surg* 2014;260:1030–3. doi:10.1097/SLA.0000000000000504.

УДК 618.11-006.6

ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ТИПАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Совпель О. В.¹, Красноштан В. В.¹, Попович Ю. А.¹, Михайличенко В. Ю.², Самарин С. А.²

¹РЦ «Республиканский онкологический центр» им. профессора Г.В. Бондаря, 83092, ул. Полоцкая, 2а, г. Донецк ДНР;

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294051, бул. Ленина 5/7, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

Sovpel O. V., <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>

Krasnoshtan V. V., <https://orcid.org/0000-0002-9826-5028>

Popovich Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-8723-4445>

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить особенности клинического течения светлоклеточного рака яичников (РЯ) в сравнении с другими гистологическими типами. Материал и методы исследования. Для сравнения клинико-патологической характеристики и результатов выживаемости пациенток с диагностированной светлоклеточной карциномой яичников (СКК) относительно других гистологических подтипов эпителиального рака яичников была проанализирована медицинская документация 287 пациенток: 56 пациенток с СКК (19,5%), 68 с эндометриодной карциномой (ЭК) (23,7%), 54 с муцинозной карциномой (МК) (18,8%) и 109 с серозной карциномой (СК) (38%). Результаты и их обсуждения. Среднее время наблюдения составило 58 мес. Пациентки с СКК и СК имели преимущественно низкокодифференцированные опухоли: III и IV степени дифференцировки (53,6 и 66,4% соответственно) по сравнению с ЭК (29,9%) и с МК (12,9%). На I и II стадиях было выявлено 68,7, 74,7 и 73,4% случаев СКК, ЭК и МК соответственно. Повышенные уровни СА125 наблюдались при СКК - 57,6% случаев, ЭК - 60,7%, МК - 49,5% и СК - 75,6%. Пациенты с СКК, ЭК, МК и СК имели 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) 63,6, 76,7, 67,8 и 39,8% соответственно, а показатели выживаемости по конкретному заболеванию - 66,4, 80,3, 71,4 и 42,4%. В общей исследуемой группе показатели 5-летнего ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациенток <65 лет по сравнению с теми, кто ≥65 лет составляли 57,9 против 34,1% ОВ и 59,9 против 38,2% ВБП, соответственно. У женщин с I – II, III и IV степенью 5-летняя ОВ составила 69,4, 42,2 и 43,5%, а 5-летняя частота ВБП составила 73,0, 44,9 и 45,7% соответственно. Пациенты, перенесшие лимфаденэктомию, имели показатель общей выживаемости за 5 лет 61,7% и показатель ВБП за 5 лет - 64,3%. Химиотерапия не повлияла на прогноз. Выводы. Представленные результаты свидетельствуют о том, что большинство случаев СКК имели высокую степень злокачественности на ранних стадиях и выявлялись в молодом возрасте. Пациентки с СК имели худший прогноз среди всех пациенток с раком яичников, включенных в данное исследование

Ключевые слова: распространенный рак яичников, прогноз.

EVALUATION OF UNFAVORABLE PROGNOSTIC FACTORS FOR THE CLINICAL COURSE OF CLEAR CELL CARCINOMA IN COMPARISON WITH OTHER HISTOLOGICAL TYPES OF OVARIAN CANCER

Sovpel O. V.¹, Krasnoshtan V. V.¹, Popovich Y. A.¹, Mykhaylichenko V. Yu.², Samarin S. A.²

¹RCC «Republican Cancer Center» named after Professor G.V. Bondar', DNR, Donetsk

²Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of V. I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation.

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the features of the clinical course of clear cell carcinoma (CC) in comparison with other histological types. Methods. To compare the clinical and pathological characteristics and survival outcomes of patients with diagnosed clear cell ovarian carcinoma (CCC) versus other histological subtypes of epithelial ovarian cancer, medical records of 287 patients were analyzed: 56 patients with CCC (19.5%), 68 with endometrioid carcinoma (EC) (23.7%), 54 with mucinous carcinoma (MC) (18.8%) and 109 with serous carcinoma (SC) (38%). Result. The average follow-up time was 58 months. Patients with SCC and SC had mainly poorly differentiated tumors: III and IV degrees of differentiation (53.6 and 66.4%, respectively) compared with EC (29.9%) and MC (12.9%). At stages I and II, 68.7, 74.7 and 73.4% of cases of CCC, EC and MC were detected,

respectively. Elevated levels of CA125 were observed in CKB - 57.6% of cases, EC - 60.7%, MC - 49.5%, and SC - 75.6%. Patients with CCC, EC, MC, and SC had 5-year overall survival (OS) rates of 63.6, 76.7, 67.8 and 39.8%, respectively, and disease-specific survival rates were 66.4, 80.3, 71.4 and 42.4%. In the general study group, 5-year OS and progression-free survival (PFS) in patients <65 years old compared with those ≥65 years old were 57.9 versus 34.1% OS and 59.9 versus 38.2% PFS, respectively. In women with I - II, III, and IV degrees, the 5-year OS was 69.4, 42.2, and 43.5%, and the 5-year incidence of PFS was 73.0, 44.9 and 45.7%, respectively. Patients who underwent lymphadenectomy had a 5-year overall survival rate of 61.7% and a 5-year PFS rate of 64.3%. Chemotherapy did not affect the prognosis. Conclusions. The presented results indicate that the majority of CCC cases had a high grade of malignancy in the early stages and were detected at a young age. Patients with SC had the worst prognosis among all patients with ovarian cancer included in this study.

Keywords: advanced ovarian cancer, prognosis.

В 2020 году по данным канцер-регистра РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря, заболеваемость раком яичника (РЯ) в ДНР составила 17,9%, смертность 11,3 % [1]. Десятилетняя выживаемость при РЯ, по данным литературы, составляет менее 10% [2]. Большую часть РЯ составляют эпителиальные опухоли; выделяют три большие группы эпителиального рака яичников: серозная карцинома (СК), эндометриоидная карцинома (ЭК), муцинозная карцинома (МК). В 1973 ВОЗ выделила как отдельный гистологический тип РЯ светлоклеточную карциному (СКК), которая первоначально обозначалась термином мезонефроидный рак [3; 4].

Каждый из вышеперечисленных типов имеет разную клинко-патологическую характеристику и разные показатели общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, гистологический тип РЯ является важным прогностическим фактором. Оценка медицинской документации РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за период с 2012 по 2018 гг. показала, что СКК составила только 8–10 % всех злокачественных новообразований яичников [1], и большинство случаев были диагностированы на ранней стадии (стадии I – II) [5].

Однако, показатели выживаемости при СКК остаются спорными. Смертность пациентов с РЯ снизилась на 33% за счёт появления химиотерапии на основе платины, с 10 на 100 000 в 1976 г. до 6,7 на 100 000 в 2015 г. [6], однако стоит отметить, что пациенты со СКК устойчивы к большинству противоопухолевых препаратов [7], в связи с чем, важно оценить прогностические факторы течения болезни с целью выработки оптимальной тактики лечения.

Цель исследования: сравнение клинического течения, патологических характеристик и результатов выживаемости у пациенток со СКК яичников и у пациенток с другими типами эпителиального рака РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинко-патологические данные о женщинах, у которых в период с 2012 по 2018 гг. был диагностирован РЯ или другие типы эпителиального рака, были получены методом анализа медицин-

ской документации РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря. Критерии включения пациентов в исследование: РЯ как первый и единственный диагноз рака; гистологическое подтверждение одного из четырех типов эпителиального рака яичников. Лица, не отвечающие следующим критериям включения, были исключены из настоящего исследования:

Данные медицинской документации должны включать: Общую выживаемость (ОВ), Выживаемость без прогрессирования (ВБП), Степень дифференцировки опухоли, Стадирование по TNM (7-е издание) и/или FIGO, Статус ракового антигена 125 (CA125), КТ/МРТ брюшной полости и таза, Критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST)

Всего было включено 287 пациентов со СКК, СК, МК, ЭК (рис 1).

Были проанализированы данные, включая возраст на момент постановки диагноза, степень дифференцировки, стадию процесса, объем лечения: операция, лучевая терапия, химиотерапия, уровень CA125 и ОВ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста на момент постановки диагноза: моложе 65 лет и 65 лет и старше.

Методы статистического анализа. Клинко-патологические характеристики сравнивались между группами с использованием критерия согласия Пирсона. Для расчета распределения выживаемости пациентов использовался метод Каплана-Мейера, а значимость была проверена с помощью Log-rank теста. Различия в ограниченном среднем времени выживания и ориентировочные анализы применялись для количественной оценки эффекта лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики исследуемой популяции. Общее количество пациенток составило 287, оценивая медицинскую документацию РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря в период с 2012 по 2018гг., включающих 56 пациенток с СКК (19,5 %), 68 с эндометриоидной карциномой (ЭК) (23,7 %), 54 с муцинозной карциномой (МК) (18,8 %) и 109 с серозной карциномой (СК) (38 %). Клинические характеристики представлены в таблице 1 и



Рис.1. Характеристика больных

2. Существенные различия были обнаружены в возрасте на момент постановки диагноза, степени дифференцировки, стадии процесса, хирургическом вмешательстве на первичной локализации, лимфаденэктомии, лучевой терапии, химиотерапии и статусе CA125 путем сравнения четырех типов эпителиального рака яичников.

Как показано в таблице 1, среднее время наблюдения составило 58 месяцев. Пациенты с СКК

показали более молодой возраст на момент постановки диагноза (71,4% <65 лет), особенно по сравнению с пациентами с СК (57,1%) ($P < 0,001$). Опухоли пациентов с СКК с большей вероятностью располагались на одной стороне яичника (69,6%), что было аналогично ЭК (58,8%) и МК (51,9%), тогда как опухоли СК демонстрировали противоположную тенденцию. Пациенты с СКК и СК имели преимущественно низкодифференцированные опухоли III и IV степени дифференцировки (53,6 и 66,4% соответственно) по сравнению с пациентами с ЭК (29,9%) и пациентами с МК (12,9%). На I и II стадии приходилось 68,7, 74,7 и 73,4% случаев СКК, ЭК и МК соответственно. Однако ~ 83,2% пациентов с СК имели запущенную стадию (III – IV стадия). Всего у 58,5% пациентов с СКК были опухоли I стадии. Стадия T1 была обнаружена у 62,1% пациентов с СКК, 59,8% пациентов с ЭК, 69,1% пациентов с МК и 11,2% пациентов с СК ($P < 0,001$), но у большинства пациентов с СК (77,2%) выявлены при T3. Из всех пациентов 93,5% перенесли первичное хирургическое вмешательство, и в целом пациенты с СКК с большей вероятностью перенесли лимфаденэктомию или биопсию лимфатических узлов (74,4%). Лучевая терапия проводилась редко у всех пациентов. Повышенные уровни CA125 наблюдались при СКК - 57,6% случаев, ЭК - 60,7%, МК - 49,5% и СК - 75,6%.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток

Критерий	Общее количество пациенток (n – 287)	СКК (n – 56)	ЭК (n – 68)	МК (n – 54)	СК (n – 109)	Критерий - p
Медиана выживаемости (мес.)	58 (0 – 131)	57 (0– 131)	60 (0 – 131)	57 (0 – 131)	57(0 – 131)	
Возраст						
<65	180 (62,8%)	40 (71,4%)	47 (69,1%)	31 (57,4%)	62 (57,1%)	p<0.001
>65	107 (37,2%)	16 (28,6%)	21 (30,9%)	23 (42,6%)	47 (42,9%)	
Расположение опухоли						
Билатерально	134 (48%)	17 (30,4%)	28 (41,2%)	26 (48,1%)	67 (61, 2%)	p<0.001
С одной стороны	149 (52%)	39 (69,6%)	40 (58,8%)	28 (51,9%)	42 (38, 8%)	
Степень дифференцировки						
I-II	67 (23, 2%)	15 (8,9%)	41 (60,1%)	32 (59,1%)	15 (13,8%)	p<0.001
III	105 (36,7%)	20 (35,9%)	17 (25,8%)	6 (10,7%)	46 (42%)	
IV	55 (19,2%)	10 (17,7%)	3 (4,1%)	1 (2,2%)	27 (24,3%)	
Неизвестно	60 (20,9%)	21 (37,4%)	7 (10%)	15 (28%)	21 (19,9%)	

Стадия по AJCC						
I	72 (25%)	33 (58,5%)	40 (58,3%)	36 (67,2%)	10 (9,3%)	p<0.001
II	25 (8,7%)	6 (10,2%)	11 (16,4%)	3(6,2%)	8 (7,5%)	
III	124 (43,1%)	12 (21,2%)	13 (18,6%)	8 (14,5%)	59 (54,0%)	
IV	66 (23,1%)	5 (10,1%)	4 (6,7%)	7 (12,1%)	32 (29,2%)	
Степень Т						
T1	78 (27%)	35 (62,1%)	41 (59,8%)	37 (69,1%)	13 (11,3%)	p<0.001
T2	35 (12,3%)	7 (12,7%)	13 (18,8%)	4 (8,2%)	13 (11,3%)	
T3	174 (60,7%)	14 (25,2%)	14 (21,3%)	13 (22,7%)	83 (77,4%)	
Степень N						
N0	206 (71,8%)	47 (84,6%)	61 (89,8%)	44 (80,5%)	70 (64,5%)	p<0.001
N1	64 (22,4%)	8 (13,4%)	6 (8,2%)	8 (15,3%)	31 (28,4%)	
Nx	17 (5,8%)	1 (2%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	8 (7,1%)	
Степень M						
M0	220 (76,9%)	50 (89,9%)	63 (93,3%)	48 (87,9%)	77 (70,8%)	p<0.001
M1	67 (23,1%)	6 (10,1%)	5 (6,7%)	6 (12,1%)	32 (29,2%)	
Циторедукция первичного очага						
Да	268 (93,5%)	55 (97,6%)	67 (98,9%)	50 (92,9%)	100 (92%)	p<0.001
Нет/неизвестно	19 (6,5%)	1 (2,4%)	1 (1,1%)	4 (7,1%)	9 (8%)	
Лимфаденэктомия						
Да или биопсия	157 (54,6%)	41 (74,4%)	48 (71,1%)	31 (57,5%)	53 (48,7%)	p<0.001
Нет	130 (45,4%)	14 (25,6%)	20 (28,9%)	23 (42,5%)	56 (51,3%)	
Лучевая терапия						
Да	4 (0,9%)	1 (1,4%)	1 (1,2%)	1 (1%)	2 (0,8%)	p<0.001
Нет/неизвестно	284 (99,1%)	55 (98,6%)	67 (98,8%)	53 (99%)	107 99,2%)	
Химиотерапия						
Да	211 (73,4%)	42 (74,4%)	40 (59,1%)	23 (41,6%)	87 (79,9%)	p<0.001
Нет/неизвестно	76 (26,6%)	14 (25,6%)	28 (40,9%)	31 (58,4%)	22 (20,1%)	
Уровень СА 125						
В пределах нормы	26 (9,0%)	11 (19,4%)	9 (14,1%)	11 (21%)	6 (5,2%)	p<0.001
ВГН	61 (21,2%)	13 (22,9%)	19 (29,5%)	16 (29,5%)	21 (19,2%)	
Повышенный	200 (69,9%)	32 (57,6%)	40 (60,7%)	27 (49,5%)	82 (75,6%)	

Пациенты с СКК, ЭК, МК и СК имели 5-летнюю общую выживаемость 63,6, 76,7, 67,8 и 39,8% соответственно, а показатели выживаемости по конкретному заболеванию - 66,4, 80,3, 71,4 и 42,4% соответственно. Графики Каплана-Мейера использовались для оценки общей выживаемости (ОВ) и выживаемости, связанной с заболеванием (ВБП) для этих четырех гистологи-

ческих подтипов эпителиального рака яичников (таб. 2). ОВ и ВБП были ниже у пациентов с СК, что позволяет предположить, что у пациентов с СК был худший прогноз. Кроме того, пациенты с ЭК имели лучший прогноз из четырех групп пациентов, и не было значительной разницы между прогнозами СКК и МК. Частота ОВ у пациентов с СК была значительно снижена по сравнению с

Таблица 2

Пятилетняя ОВ и ВБП пациентов с РЯ

Общая выживаемость						
Критерий	Общее количество пациентов (%)	СКК (%)	ЭК (%)	МК (%)	СК (%)	Log-rank
Медиана выживаемости (мес.)	49,1	63,6	76,7	67,8	39,8	p<0.001
Возраст						
<65	57,9	59,9	66,1	82,2	74,6	p<0.001
>65	34,1	38,2	53,2	62,4	44,9	
Расположение опухоли						
Билатерально	36,2	26	58,4	21,3	35,4	p<0.001
С одной стороны	61,4	70,6	82	77,6	46,9	
Степень дифференцировки						
I-II	69,4	70,3	85,1	77,6	54,2	p<0.001
III	42,2	63,5	63,4	45,7	37,5	
IV	43,5	63,8	58	0	40,8	
Неизвестно	42,7	61,8	71,8	57,1	32,7	
Стадия по AJCC						
I	87	84,6	90,2	89,2	83,1	p<0.001
II	69,8	66,1	79,2	64,8	67	
III	38,3	31,5	54,3	25,5	37,9	
IV	22	12,5	27,1	8,3	22,8	
Лимфаденэктомия						
Да или биопсия	61,7	70	83,5	80	51,3	p<0.001
Нет	34,1	45,3	59,8	51,1	29	
Химиотерапия						
Да	45,7	60,8	74,5	55,3	39,3	p<0.001
Нет/неизвестно	57,5	71,1	79,9	76,8	40,8	
Уровень СА 125						
В пределах нормы	78,8	82,1	89,6	87,9	67,6	p<0.001
ВГН	53,7	71,5	79	69,5	42	
Повышенный	43,8	54,4	72,7	58,3	37,3	
Выживаемость без прогрессии						
Медиана выживаемости (мес.)	52,0	66,4	80,3	71,4	42,4	p<0.001

пациентами с СКК со стадией I, особенно через 60 месяцев (P = 0,001) (Рис. 3А-а и Аб). Однако

у пациентов с опухолями III и IV стадии (табл. №2) различия между пациентами с СК и пациен-

Возраст						
<65	59,9	68,3	84,1	76,8	49,8	p<0.001
>65	38,2	58,2	70,1	52,7	32,3	
Расположение опухоли						
Билатерально	38,5	28	61,6	24,6	37,7	p<0.001
С одной стороны	64,8	73	85,7	81	50,1	
Степень дифференцировки						
I-II	73	74,1	89	81,3	57,4	p<0.001
III	44,9	66,5	66,2	49,4	40	
IV	45,7	67,9	60,7	0	42,8	
Неизвестно	45,6	63,5	76,6	60,5	35,4	
Стадия по AJCC						
I	90,1	86,6	94,2	92	86,5	p<0.001
II	73	69,5	81,9	69,1	71	
III	41	34,8	57,2	29,6	40,4	
IV	23,8	13,6	29,6	10,5	24,6	
Лимфаденэктомия						
Да или биопсия	64,3	72,1	86,3	83,3	53,8	p<0.001
Нет	37,1	49,6	65,1	55	31,6	
Химиотерапия						
Да	48,1	63,1	76,8	58,1	41,6	p<0.001
Нет/неизвестно	62,3	76,3	85,6	81,2	45,1	
Уровень СА 125						
В пределах нормы	81,3	84,6	92,3	89,6	70,2	p<0.001
ВГН	57,7	74,4	83	74	45,8	
Повышенный	46,4	57,1	76,3	62,1	39,6	

тами с СКК были значительными на основании анализа ОВ (разница составляла 7,588 месяцев для стадии III и 15,445 месяцев для стадии IV; показаны заштрихованными областями, $P < 0,001$). Не было значительных различий для пациентов с раком на стадии II. Аналогичным образом, когда СКК сравнивался с МК, было выявлено, что прогноз пациентов с СКК был хуже по сравнению с пациентами с МК на стадии I, с различиями ОВ -3,434 месяца ($P = 0,020$; рис. 4А-а и Аб), тогда как у пациентов на стадиях III и IV наблюдались противоположные тенденции: прогноз для пациентов с СКК был более благоприятным по сравнению с пациентами с МК (разница ОВ, 10,85 месяцев и 8,43 месяцев, соответственно) (табл.

2). Пятилетние показатели ОВ и ВБП представлены в таблице №2. В общей исследуемой группе показатели 5-летнего ОВ и ВБП у пациентов <65 лет по сравнению с теми, кто ≥ 65 лет составляли 57,9 против 34,1% (ОВ) и 59,9 против 38,2% (ВБП), соответственно. Опухоли только на одной указанной стороне были связаны с более благоприятным прогнозом по сравнению с опухолями на двусторонней стороне (ОВ, 61,4 против 36,2%; ВБП, 64,8 против 38,5%). У женщин с I – II, III и IV степенью 5-летняя ОВ составила 69,4, 42,2 и 43,5%, а 5-летняя частота ВБП составила 73,0, 44,9 и 45,7% соответственно. Пациенты, перенесшие лимфаденэктомию или биопсию лимфатических узлов, имели показатель общей

выживаемости за 5 лет 61,7% и показатель ВБП за 5 лет - 64,3%. Химиотерапия не повлияла на прогноз. СА125 играл важную роль в выживаемости пациентов с раком яичников, 5-летняя общая выживаемость составила 43,8% у СА125-положительных пациентов по сравнению с 78,8% у СА125-отрицательных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

СКК – редкая опухоль яичника, на которую приходится >5% всех случаев рака яичников в западных странах [8]. Многочисленные предыдущие исследования показали, что относительно высокая частота ранней стадии заболевания, большая масса таза, наличие эндометриоза в анамнезе, более высокая частота метастазирования в лимфатические узлы являются особенностями СКК, которые отличаются от других эпителиальных типов рака [9-12].

В настоящем исследовании была ретроспективно изучена медицинская документация РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за 2012 – 2018 гг., 56 случая СКК сравнивались с 287 случаями других типов эпителиального рака. В ходе исследования было отмечено, что СКК, как правило, диагностируется в молодом возрасте, на ранней стадии заболевания и отличается высокой степенью злокачественности, у большинства пациентов со СКК не было выявлено СА125

Результаты данного исследования частично совпадают с предыдущими исследованиями. Sugiyama et al. [13] обследовали 101 пациента со СКК, в том числе, 48,5% на стадии I. Кроме того, Chan et al. [4] проанализировали 1411 пациентов со СКК, и 56,3% были на стадии I. Rauh – Hain et al. [14] у 48,4% из 121 обследованного пациента со СКК выставили I и II стадии.

Касаемо прогноза, пациенты с СК имели худший прогноз среди всех пациентов с эпителиальным раком яичников, в настоящем исследовании также отмечена значительное различие в показателях выживаемости между пациентами со СКК и МК. Однако, стоит отметить, анализ подгрупп, основанный на стадиях, показал, что пациенты со СКК имели более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с СК и худший прогноз при сравнении с пациентами с МК на I стадии, но для III – IV стадии выявлены противоположные результаты. Большинство пациентов со СКК были моложе 65 лет, имели одностороннее образование таза на ранней стадии, с чем и связан более благоприятный прогноз, чем для пациентов с СК. Однако, прогноз для пациентов со СКК на поздней стадии был хуже, чем у пациентов с СК, что может быть связано с резистентностью к химиотерапии на основе платины [15].

Кроме того, вероятно, из-за предрасположенности СКК к частым и ранним рецидивам [12] прогноз пациентов был хуже, чем у пациентов с МК на ранних стадиях.

Ранее предполагалось, что причиной неблагоприятного прогноза МК может быть агрессия МК, химиорезистентность. [16-18]. Точно так же Chan et al. [4] проанализировали 1411 пациентов с СКК и отметили, что 5-летняя частота ВБП пациентов со СКК была хуже. Также Kennedy et al. [10] определили, что пациенты со СКК на I-II стадии имели схожую кривую выживаемости по сравнению с пациентами с другими типами эпителиального рака, тогда как пациенты со СКК на III-IV стадии демонстрировали снижение выживаемости. Более того, многочисленные исследования продемонстрировали неблагоприятный прогноз для пациентов с распространенной СКК. [3; 4; 19].

Препараты платины в сочетании с паклитаксолом являются стандартной схемой химиотерапии для лечения эпителиального рака яичников [5]. Но, в настоящем исследовании эпителиальный рак яичников не получил положительного эффекта от химиотерапии, при этом, показатель общей выживаемости за 5 лет составил 45,7% (с химиотерапией) против 57,5% (без химиотерапии/неизвестно), а показатель ВБП за 5 лет составил 48,1% (с химиотерапией) против 62,3% (без химиотерапии/неизвестно). Исследование Trimbo et al. [20] подтвердило, что адьювантная химиотерапия не приносит пользы при ранней стадии рака яичников. Кроме того, в другом предыдущем исследовании было обнаружено, что адьювантная химиотерапия не влияла на выживаемость пациентов в когорте пациентов с эпителиальным раком яичников [21; 22].

В настоящем исследовании пациенты со СКК, прошедшие химиотерапию, имели несколько более высокие показатели 5 – летней выживаемости и ВБП по сравнению с пациентами с МК и СК. Тем не менее, в серии отчетов было выявлено, что СКК плохо реагирует на терапию на основе платины по сравнению с другими типами эпителиального рака. [23].

Назначение лучевой терапии было у 1,4% пациентов в настоящем исследовании. Предыдущие исследования показали, что пациенты после операции могут получить пользу от лучевой терапии [24; 25]. Однако, со временем использование лучевой терапии сократилось из-за разработки эффективных режимов химиотерапии. Patel et al. [26] наблюдали, что пациенты с I-II стадиями СКК, МК и ЭК, получавшие адьювантную лучевую терапию, имели более низкие показатели ВБП и общей выживаемости в течении 5 лет, однако, только 3% пациентов получали адьювант-

ную лучевую терапию, что указывает на неубедительность результатов.

Преыдушие исследования показали, что СА125 может быть значительным прогностическим фактором эпителиального рака яичников [27; 28]. В настоящем исследовании частота пациентов со СКК, которые были отрицательными по СА125, была увеличена по сравнению с пациентами с СК (19,4% против 5,2%, соответственно) и 5-летними показателями ОБ и ВБП у пациентов со СКК, которые были СА125 – отрицательные были увеличены по сравнению с пациентами с СК (ОБ 86,1 против 67,6%; ВБП 84,6 против 70,2%).

Заключение. Настоящее исследование показало, то пациенты со СКК яичников, как правило, диагностируются в молодом возрасте, с односторонним новообразованием, на ранней стадии заболевания и с высокой степенью заболевания, а у большинства пациентов со СКК был отрицательным СА125.

В целом, пациенты с СК имели худший прогноз среди всех пациентов с эпителиальным раком яичников, не было обнаружено значительных различий в выживаемости между пациентами со СКК и МК.

После коррекции стадии результаты изменились. При условии пожилого возраста, высокого класса, поздней стадии, отсутствие хирургического вмешательства и более высокие уровни СА125 прогноз наиболее неблагоприятный.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Tewari K S, Penson R T, Monk B J. Ovarian cancer, in DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds): DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (ed 11). Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2018. cancer.org | 1.800.227.2345
2. Marth C., Zeimet A.G. Ovarian cancer 1–st line treatment (surgery and systemic therapy) — state of the art. International Journal of Gynecological Cancer. 2013;23(8), Suppl. 1:2013. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2015
3. Cannistra S. A. Cancer of the ovary. N Eng J Med. 2004;351:2519–2529. doi: 10.1056/NEJMra041842
4. Chan J. K., Teoh D., Hu J. M., Shin J. Y., Osann K., Kapp D.S. Do clear cell ovarian carcinoma have poorer prognosis compared to other epithelial cell type? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. Gynecol Oncol. 2008;109:370–376. doi: 10.3892/ol.2020.11252
5. Takano M., Kikuchi Y., Yaegashi N., Kuzuya K., Ueki M., Tusda H., Suzuki M., Kigawa J., Takeuchi S., Tsuda H. Clear cell carcinoma of the ovary: A retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. Br J Cancer. 2006;94:1369–1374. doi: 10.1038/sj.bjc.6603116
6. Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E., Miller K. D., Samimi G., Runowicz C. D., Gaudet M. M., Jemal A., Siegel R.L. Ovarian Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68:284–296. doi: 10.3322/caac.21456
7. Kikuchi Y., Hirata J., Ishii K., Nagata I. Complexity of cisdiaminedichloroplatinum (II) resistance mechanisms in human ovarian cancer cells. The Mechanism of Cisplatin Resistance and its Circumvention. Nova Science Pub Inc. New York, NY:1998;157–174.
8. Tan D. S. and Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: A continuing enigma. J Clin Pathol. 2007;60:355–360. doi: 10.1136/jcp.2006.040030
9. Jenison E. L., Montag A. G., Griffiths C. T., Welch W. R., Lavin P. T., Greer J., Knapp R. C. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: A clinical analysis and comparison with serous carcinoma. Gynecol Oncol. 1989;32:65–71. doi: 10.1016/0090-8258(89)90852-4
10. Kennedy A. W., Biscotti C. V., Hart W. R., Webster K. D. Ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1989;32:342–349. doi: 10.1016/0090-8258(89)90637-9
11. Kennedy A. W., Markman M., Biscotti C.V., Emery J. D., Rybicki L. A. Survival probability in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1999;74:108–114. doi: 10.1006/gyno.1999.5445
12. Yoonessi M., Weldon D., Satchidand S., K., Crickard K. Clear cell ovarian adenocarcinoma. J Surg Oncol. 1984;27:289–297. doi:10.1002/jso.2930270420
13. Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J., Terakawa N., Kikuchi Y., Kita T., Suzuki M., Sato I., Taguchi K. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer. 2000;88:2584–2589.
14. Rauh-Hain A. J., Winograd D., Growdon W. B., Schorge J. O., Goodman A. K., Boruta D. M., Berkowitz R. S., Horowitz N. S., Del Carmen M. G. Prognostic determinants in patients with uterine and ovarian clear cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2012;125:376–380. doi: 10.3892/ol.2020.11252
15. Itamochi H., Kigawa J., Sugiyama T., Kikuchi Y., Suzuki M., Terakawa N. Low proliferation activity may be associated with chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. Obstet Gynecol. 2002;100:281–288. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02040-9

16. Alexandre J., Ray-Coquard I., Selle F., Floquet A., Cottu P., Weber B., Falandry C., Lebrun D., Pujade-Lauraine E. GINECO: Mucinous advanced epithelial ovarian carcinoma: clinical presentation and sensitivity to platinum-paclitaxel-based chemotherapy, the GINECO experience. *Ann Oncol.* 2010;21:2377–2381. doi: 10.1093/annonc/mdq257
17. Nakayama K., Takebayashi Y., Nakayama S., Hata K., Fujiwaki R., Fukumoto M., Miyazaki K. Prognostic value of overexpression of p53 in human ovarian carcinoma patients receiving cisplatin. *Cancer Lett.* 2003;192:227–235. doi: 10.1016/s0304-3835(02)00686-9
18. Shimada M., Kigawa J., Ohishi Y., Yasuda M., Suzuki M., Hiura M., Nishimura R., Tabata T., Sugiyama T., Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2009;113:331–334. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.010
19. Omura G. A., Brady M. F., Homsley H. D., Jordan E., Major F. J., Buchsbaum H. J., Park R. C. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9:1138–1150. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1138
20. Trimbos J. B., Vergote I., Bolis G., Vermorken J. B., Mangioni C., Madronal C., Franchi M., Tateo S., Zanetta G., Scarfone G. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organization for research and treatment of cancer-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:113–125.
21. Oseledchik A., Leitao M. M. Jr, Konner J., O’Cearbhaill R. E., Zamarin D., Sonoda Y., Gardner G. J., Long Roche K., Aghajanian C. A., Grisham R. N. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era. A surveillance, epidemiology, and end results cohort study, 2000–2013. *Ann Oncol.* 2017;28:2985–2993. doi: 10.1093/annonc/mdx525
22. Fagotti A., Vizzielli G., Tortorella L., Costantini B., Petrillo M. Hipec role in ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2013;23(8), Suppl.1:16. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.020
23. Rubin S. C., Wong G. Y., Curtin J. P., Barakat R. R., Hakes T. B., Hoskins W. J. Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol.* 1993;82:143–147. doi:10.3892/ol.2020.11252
24. Dembo A. J., Bush R. S., Beale F. A., Bean H. A., Pringle J. F., Sturgeon J., Reid J. G. Ovarian carcinoma. Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;134:793–800.
25. Sorbe B. Swedish-Norgewian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy. A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:278–286. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13193.x
26. Patel S. C., Frandsen J., Bhatia S., Gaffney D. Impact on survival with adjuvant radiotherapy for clear cell, mucinous, and endometrioid ovarian cancer. The SEER experience from 2004 to 2011. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(5):45. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e45
27. Fisker J, Leonard RC, Stewart M, Beattie G J, Sturgeon C, Aspinall L, Roulston J E. The prognostic value of early CA125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 1993;68:140–145. doi: 10.1038/bjc.1993.302
28. Parker D, Bradley C, Bogle S M, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price J J. Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:888–893. doi: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13550.x

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОСТУПОВ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Шихмагомедов Ш. Ш., Фёдоров Е. А., Чинчук И. К., Реброва Д. В., Щербаков И. Е., Черников Р. А., Краснов Л. М., Згода Е. А., Русаков В. Ф., Слепцов И. В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, 190103, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация набережная реки Фонтанки 154Б

Для корреспонденции: Шихмагомедов Шамиль Шамсудинович, аспирант кафедры КВМТ им Н.И. Пирогова СПбГУ; e-mail: shamil.surg@gmail.com

For correspondence: Shamil Sh. Shikhmagomedov, post graduate student of N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, SPb State University; e-mail: shamil.surg@gmail.com.

Information about authors:

Шихмагомедов Ш. Ш., <http://orcid.org/0000-0002-3876-6306>

Фёдоров Е. А., <http://orcid.org/0000-0002-1294-811X>

Чинчук И. К., <http://orcid.org/0000-0001-6986-1034>

Реброва Д. В., <http://orcid.org/0000-0002-7840-4174>

Щербаков И. Е., <http://orcid.org/0000-0001-8311-0464>

Черников Р. А., <http://orcid.org/0000-0002-3001-664X>

Краснов Л. М., <http://orcid.org/0000-0003-4449-0251>

Згода Е. А., <http://orcid.org/0000-0003-3500-2826>

Русаков В. Ф., <http://orcid.org/0000-0002-6807-778X>

Слепцов И. В., <http://orcid.org/0000-0002-1903-5081>

РЕЗЮМЕ

Частота выявления новообразований надпочечников и выполняемых ежегодно адреналэктомий растёт. Несмотря на немалое число публикаций с описанием результатов и сравнением различных доступов, на настоящий момент нет единого мнения о наиболее оптимальном методе хирургического лечения новообразований надпочечников. В данном ретроспективном сравнительном исследовании описаны результаты лечения 1437 пациентов, прооперированных в период с 2008 по 2021 года с использованием лапароскопического (203 пациента), ретроперитонеоскопического (1156 пациентов) и открытого доступов (78 пациентов). Оценивались размеры удаляемых образований и их гистологическая структура, а также выполнялось сравнение длительности оперативного вмешательства, количества осложнений и интенсивности послеоперационного болевого синдрома. Наименьшая длительность операции (73,8 мин.) и минимальная выраженность послеоперационного болевого синдрома (2 балла уже через 3 часа после операции) были характерны для пациентов, прооперированных с использованием однопортовой модификации ретроперитонеоскопического доступа. Ретроперитонеоскопическая адреналэктомия стала стандартным и безопасным методом хирургического лечения заболеваний надпочечников, всё чаще заменяющим в рутинной практике лапароскопическую методику.

Ключевые слова: адреналэктомия, ретроперитонеоскопическая адреналэктомия, лапароскопическая адреналэктомия, новообразования надпочечников.

EXPERIENCE OF VARIOUS APPROACHES USE FOR ADRENAL SURGERY

Shikhmagomedov S. S., Fedorov E. A., Chinchuk I. K., Rebrova D. V., Shcherbakov I. E., Chernikov R. A., Krasnov L. M., Zgoda E. A., Rusakov V. F., Sleptsov I. V.

Saint Petersburg State University, Clinic of high medical technologies named after N.I. Pirogov, 190103, Saint Petersburg, Russian Federation

SUMMARY

The frequency of detection of adrenal neoplasms and adrenalectomies performed annually is growing. Despite a considerable number of publications describing the results and comparing different approaches, debates about the most optimal method of surgical treatment of adrenal neoplasms are still ongoing. This retrospective comparative study presents the results of treatment of 1437 patients operated in the period from 2008 to 2021 using laparoscopic (203), retroperitoneoscopic (1156) and open accesses (78). The size of the removed tumors and their histological structure, the duration of surgery, the number of complications and the intensity of postoperative pain syndrome were evaluated. The shortest duration of the operation (73.8 min.) and the minimum severity of postoperative pain syndrome (2 points 3 hours after surgery) were associated with using a single-port retroperitoneoscopic access modification. Retroperitoneoscopic adrenalectomy has become a standard and safe method of surgical treatment of adrenal diseases, replacing laparoscopic approach.

Key words: adrenalectomy, retroperitoneoscopic adrenalectomy, laparoscopic adrenalectomy, adrenal tumors.

Основной причиной оперативных вмешательств на надпочечниках является их опухолевое поражение. В большинстве случаев они не обладают гормональной активностью и выявляются случайно при визуализирующем исследовании по другим причинам, не связанным с патологией надпочечников. В таких случаях их называют инциденталомами. По данным аутопсийных исследований, в которых не учитываются случаи удалённых при жизни опухолей, их распространённость составляет 1,4-8,7% [1]. По данным ряда исследований с применением лучевых методов диагностики, частота инциденталом надпочечников составляет около 3% в 50-летнем возрасте и возрастает на 10% в пожилом возрасте. В детском возрасте инциденталомы встречаются крайне редко [2; 3]. Показаниями к хирургическому лечению новообразований надпочечников являются наличие гормональной активности или риска злокачественности новообразования. Количество выполняемых ежегодно адреналэктомий растёт, в связи с увеличением частоты выявляемости новообразований надпочечников, обусловленной распространённостью и более частым использованием таких лучевых методов исследования, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография [4; 5]. Рост числа оперативных вмешательств на надпочечниках сопровождался и развитием техники хирургического вмешательства. На смену традиционным адреналэктомиям с лапаротомией и торакофренолапаротомией пришла лапароскопическая адреналэктомия, ставшая на определённом этапе золотым стандартом в хирургии надпочечников. Дальнейшее развитие хирургии надпочечников было связано с внедрением забрюшинного доступа, имевшего свои преимущества, и выполнение робот-ассистированных операций трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступом [6; 7]. Несмотря на наличие большого количества сравнительных исследований, в настоящее время нет единого мнения об оптимальном методе хирургического вмешательства при опухолях надпочечников, и проблема выбора доступа при адреналэктомиях остаётся важной и актуальной [8; 9].

Цель работы – анализ использования различных методик для хирургического лечения заболеваний надпочечников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование результатов лечения больных с образованиями надпочечников, подвергшихся хирургическому лечению в КВМТ им. Н.И. Пирогова за 14 лет: с сентября 2007 года по сентябрь 2021 г. Все оперативные вмешательства были выполнены по стандартным методикам, описанным ниже. Хи-

рургическому лечению подверглось 1437 пациента (372 мужчины, 1065 женщин; возраст $49,9 \pm 13,2$ лет; диапазон 12-83 лет) среди которых 1156 было прооперировано ретроперитонеоскопически, 203 - лапароскопически и 78 - открыто. Среди пациентов оперированных по поводу гормонально активных опухолей было 293 пациента с феохромоцитомой, 153 пациента с первичным гиперальдостеронизмом и 224 больных с синдромом Иценко-Кушинга. Метастазы злокачественных опухолей различных локализаций в надпочечник встречались в 56 случаях. Наиболее частыми источниками метастатического поражения надпочечника были рак почки (29 случаев), рак лёгкого и ЖКТ (по 8 случаев). Реже встречались метастазы опухолей печени, яичников, молочной железы и нейроэндокринных опухолей других локализации. Выполнялась оценка послеоперационного болевого синдрома с использованием числовой шкалы от 0 до 10. Статистический анализ выполнялся с использованием дисперсионного анализа и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы выделяем 3 вида оперативных пособий: ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (РПА), лапароскопическая адреналэктомия (ЛА) и открытая адреналэктомия (ОА). В каждой из 3 групп пациентов с различным методом выполнения адреналэктомий летальных случаев не было.

В группе пациентов с ретроперитонеоскопическим доступом (1156 пациентов; 301 мужчина, 856 женщин; возраст $50,5 \pm 13$ лет) среднее время оперативного вмешательства составило $89,8 \pm 40,8$ минут. Удалённые новообразования надпочечников (размер $39,8 \pm 18,7$ мм диапазон 7-150 мм), согласно гистологическому заключению, были представлены 245 феохромоцитомами, 46 аденокортикальными раками, 35 метастазами и в 830 случаях другими, доброкачественными новообразованиями (аденомы, кисты, миелолейпомы). В 3 случаях (0,26%) была выполнена конверсия с РПА на ЛА, и ещё в 3 случаях (0,26%) возникла необходимость перехода на ОА (в одном из них в связи с ранением нижней полой вены). РПА выполнялись однопортовым (649 операций; длительность $73,8 \pm 26,4$ минуты, диапазон 35-230 мин) и классическим, трёхпортовым (451 операция; длительность $108,9 \pm 47,0$ минут; диапазон 35 – 365 минут) методами, ещё 53 операции были начаты однопортовым методом, но в связи с техническими трудностями был выполнен переход на классическую методику. В данной группе пациентов, помимо упомянутого ранее ранения нижней полой вены, из осложнений был 1 случай нагноения послеоперационной раны и 3 артериальных тромбоза в зоне установки артериального

катетера для инвазивного контроля гемодинамики у пациентов с феохромоцитомой надпочечников.

В группе пациентов с ЛА (203 пациента; 46 мужчин, 157 женщин; возраст $51,7 \pm 12,4$ лет) среднее время оперативного вмешательства составило $84,0 \pm 42,2$ минуты. В 26 случаях оперативное вмешательство проводилось больным с феохромоцитомами надпочечников, в 9 – с аденокортикальным раком, в 5 – с метастазами в надпочечник и с другими, доброкачественными новообразованиями в 163 случаях. Средний размер удалённых образований составлял $44,2 \pm 21,1$ мм. В данной группе пациентов было 3 интраоперационных осложнения: ранение тонкой кишки, ранение полой вены и кровотечение из поджелудочной железы, потребовавшее перехода на ОА.

Среди пациентов, прооперированных методом ОА (78 пациентов; 25 мужчин, 53 женщины; возраст $49,6 \pm 14,0$ лет), средняя длительность операций составила $211,9 \pm 70,2$ минут. ОА проводилась в 12 случаях больным с феохромоцитомой надпочечников, в 1 случае – с гормонально активной параганглиомой, в 28 случаях – аденокортикальным раком, в 13 случаях удалены метастазы злокачественных опухолей в надпочечник и в 24 случаях доброкачественными новообразованиями различной этиологии. Средний размер удалённых образований составлял $69,2 \pm 40,3$ мм. В данной группе пациентов было 1 осложнение, связанное с повреждением почечной вены.

При сравнении длительности операций (рис. 1) было выявлено, что статистически значимых различий в продолжительности ЛА и РПА нет. Однако при сравнении двух методов РПА отдельно (SARA и CORA) было определено, что продолжительность ЛА значимо больше, чем однопортовых и меньше, чем трёхпортовых РПА. ОА, как и ожидалось, длились гораздо дольше малоинвазивных.

Всем больным (120) выполнялась оценка послеоперационного болевого синдрома с использованием числовой шкалы боли от 0 до 10. Из этих пациентов 30 были прооперированы ОА (17

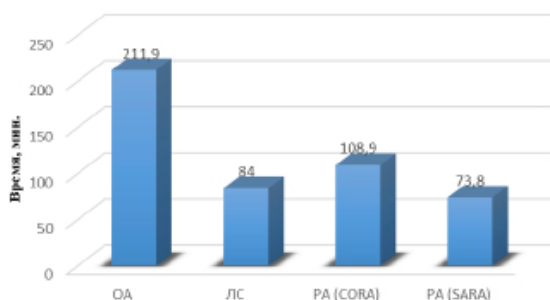


Рис. 1. Длительность операций при различных типах доступа

правосторонних торакофренолапаротомий и 13 лямботомий слева), 30 – лапароскопическим (15 левосторонних и 15 правосторонних операций), 30 трёхпортовых РПА (15 левосторонних и 15 правосторонних операций), и 30 однопортовых однопортовых адреналэктомий. Всем пациентам проводилась оценка болевого синдрома через 3, 10, 24 и 48 часов после операции. Результаты представлены на рис. 2. В каждой из оцениваемых временных отсечек наблюдалась статистически достоверное различие, согласно которому по степени убывания выраженности послеоперационного болевого синдрома методы хирургического вмешательства можно расположить в ряду: ОА, трёхпортовая РПА и однопортовая РПА.

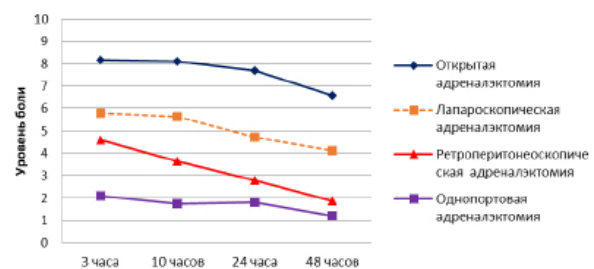


Рис. 2. Оценка уровня боли при разных видах адреналэктомии

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная статья описывает наш опыт в выполнении адреналэктомий с использованием основных доступов, предложенных для хирургического лечения заболеваний надпочечников. На первых этапах работы для выполнения малоинвазивных вмешательств нами использовался трансперитонеальный боковой лапароскопический доступ, что на определённом этапе развития хирургии надпочечников считался золотым стандартом адреналэктомий. Данная методика показала неплохие результаты лечения, но имела ряд недостатков, связанных с забрюшинной локализацией надпочечников. После освоения предложенной М.К. Walz техники РПА [10; 11], нам стали очевидны преимущества этой методики, что наиболее ярко проявляются у пациентов с предшествовавшими операциями на животе и развитием спячного процесса в брюшной полости. Технические трудности при выполнении адреналэктомий с использованием забрюшинного доступа могут вызывать наличие большого количества плотной забрюшинной жировой клетчатки, фиброзные сращения в области почки (часто при перенесённых пиелонефритах) и нижней полой вены, а также предшествующие операции в данной области, в основном резекции почки или нефрэктомии. На начальных этапах освоения методики они могли приводить к переходу в ЛА или ОА, но по мере

накопления опыта необходимость в конверсиях резко уменьшалась. В настоящий момент РПА в нашей практике полностью заменил ЛА, за последние 5 лет была выполнена лишь одна ЛА и ни одной конверсии в неё.

Возможность выполнения оперативного вмешательства малоинвазивным доступом оценивается в каждом случае индивидуально. Обычно для РПА и ЛА безопасным считается размер опухоли до 8 см в диаметре, однако в нашей практике были случаи удаления опухолей и большего размера. На принятие решения о выборе доступа влияет не только размер, но и совокупность других параметров: конституциональных особенностей пациента, наличие предшествующих операций в анамнезе, риск злокачественности новообразования, признаки инвазии в соседние ткани, соотношение с окружающими крупными сосудами и опыт оперирующего хирурга.

Однопортовая модификация РПА на начальных этапах требовала больше времени, однако усовершенствования навыков время оперативного вмешательства перестало заметно отличаться от трёхпортовой методики. В указанных результатах средняя длительность трёхпортовых операций даже выше, что во многом связано с тем, что в технически трудных случаях предпочтение чаще отдаётся классической методике, в то время как стандартных ситуациях, без затрудняющих оперативное пособие факторов, обычно применялся однопортовый.

Болевой синдром, в отличие от продолжительности операции, при РПА значимо ниже, особенно при использовании однопортовой модификации, что, по-видимому, связано с отсутствием контакта с брюшиной, меньшим объёмом хирургической травмы и меньшей чувствительностью кожи спины по сравнению с кожей живота.

Осложнения, непосредственно связанные с оперативным вмешательством, встречались достаточно редко: 2 при РПА, 3 при ЛА и 1 при ОА. Малое число осложнений и существенное различие в их клиническом значении не позволяют провести не позволяющих провести статистически значимого сравнения безопасности методик.

Описаны различные подходы к выполнению РПА, наиболее значимым различием в которых является этап пересечения центральной вены: последним этапом операции или как можно раньше. Мы выполняем операции с использованием обоих подходов и значимых отличий между ними для опухолей без гиперпродукции катехоламинов выявлено не было, а важность раннего пересечения центральной вены при феохромоцитомах надпочечников и влияние данного аспекта на гемодинамику на данный момент находится на стадии изучения. Тактика, связанная с поздним пересече-

ние центральной вены, применялась нами на однопортовых РПА, а на трёхпортовых использовались оба подхода.

Для выполнения ОА нами чаще всего отдаётся предпочтение доступам по Рио-Бранко или торакофренолапаротомии, обеспечивающим лучшую доступность и больше возможностей по абластичному удалению злокачественных новообразований.

ВЫВОД

РПА стала стандартным, безопасным методом малоинвазивного хирургического лечения заболеваний надпочечников, пришедшим на замену лапароскопии. Однопортовая модификация РПА также демонстрирует хорошие результаты лечения и наименьший уровень послеоперационной боли, но требует большего опыта хирурга и имеет больше ограничений в применении относительно трёхпортовой методики. ОА выполняются лишь при невозможности выполнения малоинвазивного оперативного вмешательства или возникновении осложнений в ходе его выполнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д. Г., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Юкина М. Ю., Молашенко Н. В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. Эндокринная хирургия. 2016;10(4):31-42 doi:10.14341/serg2016431-42
2. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis T., Dekkers O. M. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. European journal of endocrinology. 2016;175(2):1-34. doi:10.1530/EJE-16-0467
3. Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A., Fraser S., Limumpornpetch P., Dineen R., Stewart P. M. Adrenal incidentaloma. Endocrine Reviews. 2020;41(6):775-820. doi:10.1210/edrv/bnaa008
4. Murphy M. M., Witkowski E. R., Ng S. C., McDade T. P., Hill J. S., Larkin A. C., Whalen G. F., Litwin D. E., Tseng, J. F. Trends in adrenalectomy: a recent national review. Surgical endoscopy. 2010;24(10):2518-2526. doi:10.1007/s00464-010-0996-z
5. Anderson Jr K. L., Thomas S. M., Adam M. A., Pontius L. N., Stang M. T., Scheri R. P., Roman

- S.A., Sosa J. A. Each procedure matters: threshold for surgeon volume to minimize complications and decrease cost associated with adrenalectomy. *Surgery*. 2018;163(1):157-164. doi:10.1016/j.surg.2017.04.028
6. Cardinali L., Skrami E., Catani E., Carle F., Ortenzi M., Balla A., Guerrieri M. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: a comparative study of different techniques for vessel sealing. *Surgical Endoscopy*. 2021;35(2):673-683. doi:10.1007/s00464-020-07432-8
7. Heger, P., Probst P., Huettner F. J., Goossen K., Proctor T., Mueller-Stich B. P., Strobel O., Büchler M.W., Diener M. K. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2017;41(11):2746-2757. doi:10.1007/s00268-017-4095-3
8. Lairmore T. C., Fole J., Govednik C. M., Snyder S. K. Improving minimally invasive adrenalectomy: selection of optimal approach and comparison of outcomes. *World Journal of Surgery*. 2016;40(7):1625-1631. doi:10.1007/s00268-016-3471-8
9. Alesina P. F. Retroperitoneal adrenalectomy – learning curve, practical tips and tricks, what limits its wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36-40. doi:10.21037/g.s.2019.03.11
10. Walz M. K., Peitgen K., Walz M. V., Hoermann R., Saller B., Giebler R. M., Jockenhövel F., Philipp T., Broelsch C.E., Eigler F.W., Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: lessons learned within five years. *World journal of surgery*. 2001;25(6):728-734. doi:10.1007/s00268-001-0023-6
11. Walz M. K., Groeben H., Alesina P. F. Single-access retroperitoneoscopic adrenalectomy (SARA) versus conventional retroperitoneoscopic adrenalectomy (CORA): a case–control study. *World journal of surgery*. 2010;34(6):1386-1390. doi:10.1007/s00268-010-0494-4
- European journal of endocrinology. 2016;175(2):1-34. doi:10.1530/EJE-16-0467
3. Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A., Fraser S., Limumpornpetch P., Dineen R., Stewart P. M. Adrenal incidentaloma. *Endocrine Reviews*. 2020;41(6):775-820. doi:10.1210/endrev/bnaa008
4. Murphy M. M., Witkowski E. R., Ng S. C., McDade T. P., Hill J. S., Larkin A. C., Whalen G. F., Litwin D. E., Tseng, J. F. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surgical endoscopy*. 2010;24(10):2518-2526. doi:10.1007/s00464-010-0996-z
5. Anderson Jr K. L., Thomas S. M., Adam M. A., Pontius L. N., Stang M. T., Scheri R. P., Roman S.A., Sosa J. A. Each procedure matters: threshold for surgeon volume to minimize complications and decrease cost associated with adrenalectomy. *Surgery*. 2018;163(1):157-164. doi:10.1016/j.surg.2017.04.028
6. Cardinali L., Skrami E., Catani E., Carle F., Ortenzi M., Balla A., Guerrieri M. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: a comparative study of different techniques for vessel sealing. *Surgical Endoscopy*. 2021;35(2):673-683. doi:10.1007/s00464-020-07432-8
7. Heger, P., Probst P., Huettner F. J., Goossen K., Proctor T., Mueller-Stich B. P., Strobel O., Büchler M.W., Diener M. K. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2017;41(11):2746-2757. doi:10.1007/s00268-017-4095-3
8. Lairmore T. C., Fole J., Govednik C. M., Snyder S. K. Improving minimally invasive adrenalectomy: selection of optimal approach and comparison of outcomes. *World Journal of Surgery*. 2016;40(7):1625-1631. doi:10.1007/s00268-016-3471-8
9. Alesina P. F. Retroperitoneal adrenalectomy – learning curve, practical tips and tricks, what limits its wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36-40. doi:10.21037/g.s.2019.03.11
10. Walz M. K., Peitgen K., Walz M. V., Hoermann R., Saller B., Giebler R. M., Jockenhövel F., Philipp T., Broelsch C.E., Eigler F.W., Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: lessons learned within five years. *World journal of surgery*. 2001;25(6):728-734. doi:10.1007/s00268-001-0023-6
11. Walz M. K., Groeben H., Alesina P. F. Single-access retroperitoneoscopic adrenalectomy (SARA) versus conventional retroperitoneoscopic adrenalectomy (CORA): a case–control study. *World journal of surgery*. 2010;34(6):1386-1390. doi:10.1007/s00268-010-0494-4

REFERENCES

1. Beltsevich D. G., Melnichenko G. A., Kuznetsov N. S., Troshina E. A., Platonova N. M., Vanushko V. E., Yukina M. Y., Molashenko N. V. Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):31-42. (In Russ.) doi:10.14341/serg2016431-42
2. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis T., Dekkers O. M. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors.

УДК 616.447-036.12-092:612.017.1]-06:616-056.57

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ДИ ДЖОРДЖИ?

Атаманов В. М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика

Е.А. Вагнера МЗ РФ», 614000, Петропавловская 26, Пермь, Россия.

Для корреспонденции: Атаманов Вадим Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, e-mail: atamanov_vm@list.ru**For correspondence:** Vadim M. Atamanov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, e-mail: atamanov_vm@list.ru**Information about author:****Atamanov V. M.**, <http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

РЕЗЮМЕ

Автор наблюдал пациентку 45 лет, с двух лет страдающую гипопаратиреозом, гипотиреозом, эпилептиформными приступами. В последующем патология проявилась тотальной аллопецией, витилиго, псориазом, опсоменорреей, кальцинозом мозговых структур, надпочечников с развитием гипокортицизма. Пациентка наблюдалась с диагнозом «аутоиммунный полиэндокринный синдром первого типа». Нами высказано предположение о наличии у пациентки синдрома Ди Джорджи - дефектов иммунной системы пациентов с синдромом DEL22Q11.2.

Ключевые слова: Аутоиммунный гипопаратиреоз, гипотиреоз, аллопеция, оофорит, кальциноз тканей, гипокортицизм, витилиго, псориаз, синдром удлинённого Q-T.

CHRONIC AUTOIMMUNE HYPOPARATHYROIDISM IN THE STRUCTURE OF DI GEORGE SYNDROME?

Atamanov V. M.

Perm State Medical University. Academician E.A. Wagner, Perm, Russia.

SUMMARY

The author observed a 45-year-old patient suffering from hypoparathyroidism, hypothyroidism, and epileptiform seizures since the age of two. Subsequently, the pathology was manifested by total alopecia, vitiligo, psoriasis, opsomenorrhea, calcification of brain structures, adrenal glands with the development of hypocorticism. The patient was observed with a diagnosis of autoimmune multiendocrine syndrome type 1. We suggested that the patient had DiGeorge syndrome - defects in the immune system of patients with DEL22Q11.2 syndrome.

Key words: Autoimmune hypoparathyroidism, hypothyroidism, alopecia, oophoritis, tissue calcification, hypocorticism, vitiligo, psoriasis, long Q-T syndrome.

Повышение мышечной и нервной возбудимости с последующим развитием симптомокомплекса тетании, проявляющегося судорожными сокращениями скелетных и гладких мышц часто обусловлено снижением концентрации общего и ионизированного кальция в сыворотке крови. Тетания – состояние, развивающееся вследствие недостаточной секреции паратгормона, снижения его абсорбции в канальцах почек и снижения его абсорбции в кишечнике. Неврологические симптомы, обусловленные дефицитом магния, особенно тетания, коррелируют с развитием гипокальциемии и гипокалиемии. Лечение больного с хроническим гипопаратиреозом базируется на подборе индивидуальной схемы лечения, постоянном контроле осложнений болезни и профилактике возможных неблагоприятных эффектов действия лекарственных веществ.

Цель работы – анализ клинических и функционально-лабораторных проявлений врожденного

заболевания с заинтересованностью эндокринной, нервной и иммунной систем и рекомендация персонализированной терапии.

Пациентка Т. 45 лет поступила в стационар с жалобами на периодически возникающие головные боли в лобно-височной области, тяжесть в пояснице, слабость, не проходящая после отдыха, сниженный аппетит.

Манифестация заболевания с 2-х лет клиникой судорожных приступов, с потерей сознания (2-3 раза в год), антеградной амнезией расцененных врачами как проявление эпилепсии. Состояла пациентка на учёте у невролога-эпилептолога. Терапия антиконвульсантами была безуспешной. С 3-х лет проявилась светобоязнь. С восьмилетнего возраста пациентка отмечает прогрессирующее выпадение волос (тотальная аллопеция в настоящее время, вынуждена постоянно носить парик, брови, ресницы отсутствуют), нарушение роста ногтей, зубов. С раннего детства – частые пнев-

2022, том 25, № 3

монии. В возрасте 16 лет обнаружили сниженный кальций крови. Консультирована во Всесоюзном эндокринологическом центре Москвы, где высказали мнение о «Врожденном хроническом гипопаратиреозе» и рекомендовали терапию вит. Д и препаратами кальция. Наличие грибкового поражения кожи и слизистых при неоднократном обследовании не было найдено. В подростковом возрасте диагностировано витилиго, псориаз, умеренные проявления гипогонадизма. Клиника хронической надпочечниковой недостаточности выявилась лишь к тридцатилетнему возрасту, через 27 лет после появления судорожного синдрома, совпало по времени с кальцификацией ткани надпочечников, структур головного мозга. Пациентка смогла учиться только коррекционной школе, но с годами адаптировалась к социальной среде и несколько лет работала почтальоном. В 30-летнем возрасте пациентка вышла замуж и через несколько месяцев госпитализирована в гинекологическое отделение с предполагаемой беременностью. На УЗИ была выявлена «увеличенная матка». Однако ситуация разрешилась после удаления катетером 900 мл мочи и клиническое состояние расценено как парадоксальная ишурия на фоне спазма мочевого сфинктера, что также является проявлением гипопаратиреоза. Была проведена коррекция лечения увеличением дозы альфакальцидола в 2 раза.

Уроженка Пермской области, ребёнок от 1-й беременности, молодых родителей, вес при рождении 3,150 кг. Месячные с 13 лет, нерегулярные, небогатые. Б-0, Р-0, А-0. Братьев, сестёр не имеет.

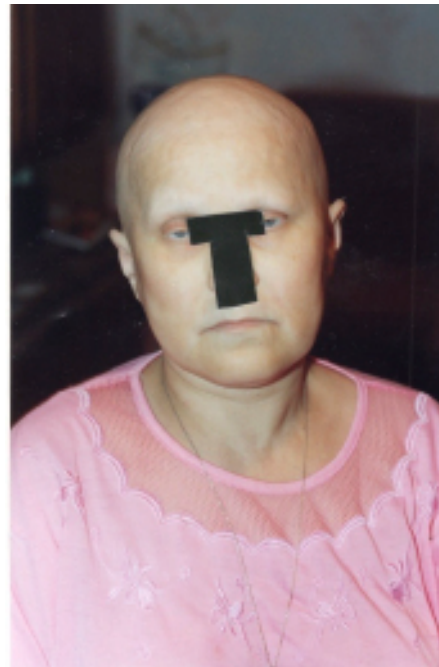
Состояние при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы бледные, очаги повышенной пигментации, очаги депигментации (витилиго), в области локтей кожа сухая, «дежурные» бляшки псориаза. Рост 161 см., вес 73 кг. При осмотре головы: тотальная алопеция волосистой части, отсутствие бровей и ресниц. Нервная система: адекватна, правильно отвечает на вопросы, несколько заторможена. Существенных нейрокогнитивных отклонений у больной не зафиксировано, она самостоятельно контролировала свою жизнь. Выявлен частичный двухсторонний птоз, девиация языка вправо (рис. 1). Выявляется повышенная судорожная готовность: положительные симптомы Хвостека, Труссо. Повышенная плотность мышечной ткани. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 88 в 1 мин., АД – 110/75 мм. рт. ст. Над легкими дыхание везикулярное, жесткое, единичные сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный, повышенная плотность мышц, размеры печени, селезенки – в норме. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненная, нормального размера.

Данные обследования. ОАК: эр.- $4,3 \cdot 10^{12}$, Нв-123 г/л, Лейк- $10,0 \cdot 10^9$, Э-3%, п/я-7%, с/я- 57%, л/ф-23%, СОЭ-40 мм/час.; ОАМ – без патологии. Б/хим. анализ: общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин, глюкоза, железо – в норме.

ПТГ: 8 пг/дл (норма 10-65). Кортизол крови: 532 нмоль/л, на фоне приема 10 мг преднизолона (норма 150-660). Щелочная фосфатаза -72,4 – 89,6 ед/л; ТТГ – 5,00 мкМЕ/мл (норма 0,4-4,0), Т4- 0,7 нг/дл (норма 0,7-1,48) на фоне 50 мкг левотироксина.

Определяли в РЭНЦ г. Москвы ген AIRE – мутаций не выявлено.

Электролиты: кальций - 2,0 - 2,23 -2,85 ммоль/л (норма 2,4); фосфор – 4, 7 магний – 0,82, хлор – 107,6 ммоль/л; натрий -137 ммоль/л; калий – 4,5- ммоль/л.



**Рис. 1. Пациентка Т. 45 л.
Синдром Ди Джорджи?**

УЗИ щитовидной железы: размеры не увеличены, контуры ровные, экзогенность – средняя, эхоструктура – однородная. Общий объём – 13,3 см³.

УЗИ брюшной полости-признаки хронического холецистита, повышенная (экзогенность) плотность ткани надпочечников.

УЗИ органов малого таза: размеры матки: 41,8×36,7×42 мм. Не расширена, не деформирована, с четкими ровными контурами, толщиной 9,6 мм. Структура эндометрия соответствует 2-й фазе. Левый яичник – без особенностей, правый – представлен однокамерной жидкостной кистой с тонкой капсулой в диаметре - 27,2 мм. Цервикаль-

ный канал расширен до 6,8 мм, начиная со средней трети эхопозитивное включение в диаметре 11,0 мм. Заключение. Персистенция фолликула. Полип цервикального канала.

ЭКГ: синусовая тахикардия 102 в1 мин., горизонтальная электрическая ось – $R1 > R2 > R3$,

P-0,08, PQ-0,10 (укорочен), QRS -0,10 (зазубрен), QT – 0,35(0,30), удлинён, мышечные изменения.

Рентгенограмма грудной клетки – патологии не выявлено. Рентгенограмма черепа: толщина костей свода черепа не изменена. Турецкое седло не увеличено, чёткое. Основная пазуха пневматизирована. Обызвествление стенок внутренней сонной артерии, края венечного шва уплотнены. В области свода множественные уплотнения овоидной формы 1,0-1,5 см. Краевые обызвествления сосудистых сплетений желудочков мозга.

Диагноз. Хронический аутоиммунный гипопаратиреоз, гипотиреоз, опсоменоррея (аутоиммунный оофорит). Керато-конъюнктивит. Псориаз. Витилиго. Синдром Фара (кальциноз структур мозга). Синдромы укороченного PQ (WPW), удлинённого Q-T. Хронический бронхит вне обострения.

Манифестация патологии с 2-х лет проявилась судорожными состояниями, расцененными педиатрами как эпилептиформные припадки, сопровождавшиеся потерей сознания, ретроградной амнезией. Этиологию эпилепсии можно определить как иммунологическую, метаболическую, связанную с нарушением обмена кальция, гормональных нарушений [1]. В 31 год приступы эпилепсии самостоятельно прекратились. Можно предполагать, что прекращение эпилептических приступов связано с прогрессирующей кальцинацией структур мозговой ткани, ликвидацией очага эпилептической активности, нормализацией уровня кальция. Невысокого качества рентгенограмму черепа у нашей пациентки мы заменили на МРТ-краниограмму, найденную в интернете с похожими данными обследования [2].

Авторы указывают, что при нарушении функции паращитовидной железы, явления отложения кальция в тканях возможно [3]. Наиболее яркие проявления кальциноза тканей мозга описано при таком нейродегенеративном заболевании, как болезнь и синдром Фара [4]. Известно, что при низком содержании кальция в крови возбудимость скелетной мускулатуры возрастает, иногда трансформируясь в приступы тетании [5].

Низким уровнем кальция крови при нормальном или повышенном содержании паратгормона наблюдают при псевдогипопаратиреозе (синдроме Олбрайта) – генетическом заболевании со сниженной чувствительностью к гормону паращитовидной железы, а иногда и другим гормо-

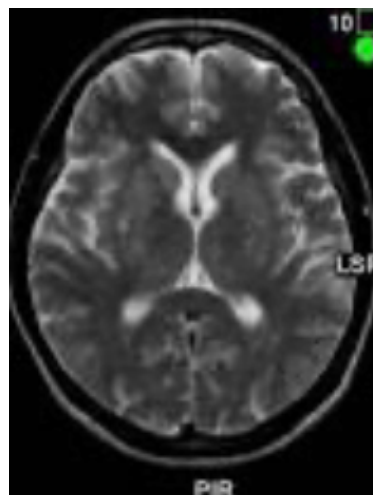


Рис. 2. Синдром Фара, МРТ [2].

нам. Синдром Олбрайта проявляется также кальцинозом мозговых структур, эпилептиформным синдромом, низким ростом, ожирением [6,7]. Ревматологи, обследуя больных с серьёзными мышечно-скелетными проблемами, часто выявляют гипокальцемию и гиперфосфатемию. В дальнейшем обнаруживаются неврологические синдромы, кальцификация сосудов, парестезии пальцев, ранняя катаракта. В дальнейшем пациенты попадают в поле зрения эндокринологов [8].

Укорочение PQ – знак дополнительного атрио-вентрикулярного пучка (синдром WPW). Синдром удлинённого Q-T может быть результатом гипокальцемии. Как синдром WPW, так, состояние избытка кальция является причиной электролитных нарушений и провоцирует повышенную чувствительность миокарда к аритмогенному действию катехоламинов, что и иногда заканчивается летальным исходом. Нормокальцемию обеспечивает взаимосвязанное функционирование паратгормона, кальцитонина, витамина D_3 , стероидных гормонов [9]. Клинических данных за наличие порока сердца у больной Т. не найдено (УЗИ – не проводили), выявлена горизонтальная позиция сердца, умеренная тахикардия.

В описываемой нами клинической ситуации низкий уровень паратгормона, кальция крови. Паратгормон действует на много мишеней в клетках организма: активизирует аденилатциклазу с образованием АМФ и способствует поступлению кальция в клетку. В качестве заместительной терапии при гипопаратиреозе врачи назначают препараты кальция, что дополнительно усиливает явления кальциноза тканей, поскольку рассчитать необходимую дозировку достаточно трудно [10; 12]. Формирование менструального цикла у пациентки Т. произошло физиологические сроки, но сформировалась только опсоменоррея, формирование беременности не происходило в периоды

сексуальной жизни. У ряда пациенток с аутоиммунным гипопаратиреозом беременность может адекватно развиваться [12].

Патология кожи (витилиго, псориаз), придатков кожи (тотальная аллопеция, отсутствие бровей, ресниц, ногтей), а также зубов можно объяснить снижением анаболического влияния паратгормона, а также аутоиммунными процессами. К 30-летнему возрасту проявилась клиника надпочечниковой недостаточности, верифицированная снижением содержания кортизола крови, повышением экзогенности (кальцинацией) ткани надпочечника. У пациентки обнаружилось и изменение органа зрения, что свойственно гипопаратиреозу: проявилась клиника блефароспазма, кератоконъюнктивита, катаракты. Всемирная организация здравоохранения объявила 21 век – веком аутоиммунных болезней. Иммунологами, эндокринологами, генетиками предлагаются новые концепции аутоиммунного поражения органов эндокринной системы. Загадкой остаётся последовательность поражения желез внутренней секреции при аутоиммунных полиэндокринных синдромах. Выявляются при эндокринопатиях общие звенья патогенеза, включение в процесс неэндокринных тканей. В настоящее время учёные выявляют ранее неизвестные физиологические, а также патологические связи между эндокринной, нервной и иммунной системами [13].

Выявленные врачами педиатрами, эндокринологами множественные клинические и лабораторные изменения позволяют предположить наличие у пациентки врожденного генетического синдрома с вовлечением в процесс паращитовидной, щитовидной желез, надпочечников, яичников, кожи и её придатков, сердца. Много лет клиническая ситуация у пациентки расценивалась как «аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа – АПГС-1». Из трёх обязательных синдромов при АПГС-1 (гипопаратиреоз, кандидоз, гипокортицизм), которые проявляются в детстве с разницей в 2-3 года. В нашем наблюдении гипокортицизм проявился через 27 лет от манифестации гипопаратиреоза, совпадая по времени кальцинозом надпочечников, а кандидоз кожи, слизистых не выявлен. Мутаций в гене AIRE – не обнаружено. Мы предполагаем у нашей пациентки наличие генетического синдрома Ди Джорджи: дефекты иммунной системы с патологией DEL22Q11.2 [14]. Синдром делеции 22 хромосомы относится к первичным иммунодефицитам – это комплекс морфологических, эндокринных, иммунологических и неврологических нарушений, являющихся следствием делеции длинного плеча 22 хромосомы. Основные проявления: гипокальцемия (гипоплазия

паращитовидной железы), гипоплазия тимуса со снижением иммунитета (бронхиты, пневмонии, микотические поражения кожи и слизистых), нередко обнаруживают пороки сердца. У нашей больной можно предполагать частичный синдром Ди Джорджи, так как имеются многие признаки, но без выраженного иммунодефицита, с минимальными когнитивными изменениями. Стигмы дизэмбриогенеза очень вариабельны, не являются патогномоничными [14].

Наиболее достоверный тест для верификации диагноза синдрома Ди Джорджи – методика флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) и метод полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определённым локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы [15]. Диагностику этими методами мы не проводили из-за отсутствия возможности.

К лечению обсуждаемого генетического синдрома привлекают бригаду врачей: эндокринолога, невролога, окулиста, ЛОР, хирурга, ревматолога. Ориентация в терапии в основном на замещение недостающих гормонов, электролитов (тироксин, кальций, магний), ангиопротекторы, антиагреганты, местное введение дипроспана, оперативное лечение аномалий лицевого скелета хирургами, ЛОР-врачами. Создан первый российский регистр гипопаратиреоза с системой поддержки принятия врачебных решений. В регистр включают пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом любой этиологии без ограничений по возрасту и полу: gipopt.clin-reg.ru [11]. Рекомендовано определение уровня убедительности рекомендаций (УУР) и уровень достоверности доказательств (УДД) при оценке физикальных, инструментальных и иных диагностических исследований [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенная клиническая ситуация может быть интерпретирована как врожденный генетический синдром с явлениями аутоиммунного гипопаратиреоза, гипотиреоза, оофорита, кератоконъюнктивита, кальциноза мозговых структур и тканей надпочечника, мышц, витилиго, псориаза, синдром WPW, синдром удлинённого QT. При обсуждении предполагаемой нозологической формы этих клинических проявлений мы считаем, что это синдром Ди Джорджи – синдром делеции 22 хромосомы [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):74-82. doi.org/10.14341/omet9699
2. Синдром Фара MRT https://yandex.ru/images/search?pos=11&img_url=http%3A%2F%2Fradiomed.ru%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fuser%2F12%2F19.f.slayd313.jpg&text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC%20%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B0%20%D0%BC%D1%80%D1%82&lr=50&rpt=simage&source=serp&rlt_url=https%3A%2F%2Fwww.mrtspb.ru%2Fimg%2Ffara.jpg&ogl_url=http%3A%2F%2Fradiomed.ru%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fuser%2F12%2F19.f.slayd313.jpg
3. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. *Ethiop Med J.* Jul 2011; 49(3):273—7.
4. Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Карасева О. А. Неврологические проявления синдрома Фара. Российский неврологический журнал. 2021; 26(5): 39-43. doi:10.30629/265.
5. Wang Cheng , Yulei Li, Lei Shi, Jie Ren, Monica Patti, Tao Wang, João R M de Oliveira, María-Jesús Sobrido, Beatriz Quintáns, Miguel Baquero, Xiaoni Cui, Xiang-Yang Zhang, Lianqing Wang, Haibo Xu, Junhan Wang, Jing Yao, Xiaohua Dai, Juan Liu, Lu Zhang, Hongying Ma, Yong Gao, Xixiang Ma, Shenglei Feng, Mugen Liu, Qing K Wang, Ian C Forster, Xue Zhang, Jing-Yu Liu. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2012; 44(3):254-256. doi:10.1038/ng.1077
6. Маказан Н. В., Орлова Е. М., Карева М. А. Псевдогипопаратиреоз. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(3):47-56.
7. Bhadada Sanjay Kumar , Anil Bhansali, Vimal Upreti, Sridhar Subbiah, Niranjan Khandelwal Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neurol. India.* Jul-Aug 2011;59(4):586—9. doi: 10.4103/0028-3886.84342
8. Барскова В. Г., Владимиров С. А., Бочкова А. Г., Кудяева Ф. М., Смирнов А. В., Божьева Л. А., Насонов Е. Л. Ревматические проявления эндокринных болезней: болезни скелета при гипопаратиреозе. Современная ревматология. 2013; 7(3):58-63. doi:10.14412/1996-7012-2013-274
9. Шилов А. М., Мельник М. В. Синдром удлинённого интервала QT, как предиктор сложного сердечного нарушения ритма и внезапной смерти. М.: Медпрактика, 2006.
10. Ковалёва Е. В., Ерёмкина А. К., Крупина Ю. А., Мирная С. С., Ким И. В., Кузнецов Н. С., Андреева Е. Н., Каронова Т. Л., Крюкова И. В., Мудунов А. М., Слепцов И. В., Мельниченко Н. Г., Дедов И. И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(4):68-83. doi:10.14341/probl12800
11. Ковалёва Е. В., Ерёмкина А. К., Айнетдинова А. Р., Милюткина А. П., Мокрышева Н. Г. Первый российский регистр гипопаратиреоза с системой поддержки врачебных решений. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(4):8-12. doi:10.14341/probl12796
12. Терещенко И. В. Гипопаратиреоз в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология. 2012;4-1:103-107.
13. Трошина Е.А. Иммуноэндокринология – вопросы и вызовы сегодняшнего дня. Проблемы эндокринологии. 2020;66(4):4-8. doi:10.14341/probl12615
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома 22-й хромосомы. 2014; Москва. Ред. А.Г. Румянцев, Масчан А.Г. Доступно по <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-deletsii-22-khromosomy-sindrom/klinicheskie-rekomendat> (ссылка активна 25.08.2022)
15. Швец О. В., Давыдова Н. В., Зимин С. Б., Котлукова Н. П., Бочарова К. А., Продеус А. П., Щербина А. Ю. Клинические и лабораторные проявления дефектов иммунной системы у пациентов с синдромом DEL22Q11.2 (синдромом Ди Джорджи). Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2013; 12(4):23-30.

REFERENCES

1. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Kovaleva E. V. Chronic hypoparathyroidism in adults: clinical picture, diagnosis, treatment, dynamic control. *Obesity and metabolism.* 2018;15(4):74-82. doi:10.14341/omet9699
2. Syndrome Fara MRT Available at https://yandex.ru/images/search?pos=11&img_url=http%3A%2F%2Fradiomed.ru%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fuser%2F12%2F19.f.slayd313.jpg&text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC%20%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B0%20%D0%BC%D1%80%D1%82&lr=50&rpt=simage&source=serp&rlt_url=https%3A%2F%2Fwww.mrtspb.ru%2Fimg%2Ffara.jpg&ogl_url=http%3A%2F%2Fradiomed.ru%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fuser%2F12%2F19.f.slayd313.jpg (accessed 25/08/2022)
3. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. *Ethiop Med J.* Jul 2011; 49(3):273-7.
4. Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Karaseva O. A. Neurological manifestations

- of Fahr's syndrome. Russian neurological journal. 2021; 26(5): 39-43. doi:10.30629/265.
5. Wang Cheng, Yulei Li, Lei Shi, Jie Ren, Monica Patti, Tao Wang, João R M de Oliveira, María-Jesús Sobrido, Beatriz Quintáns, Miguel Baquero, Xiaoni Cui, Xiang-Yang Zhang, Lianqing Wang, Haibo Xu, Junhan Wang, Jing Yao, Xiaohua Dai, Juan Liu, Lu Zhang, Hongying Ma, Yong Gao, Xixiang Ma, Shenglei Feng, Mugen Liu, Qing K Wang, Ian C Forster, Xue Zhang, Jing-Yu Liu. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet. 2012; 44(3):254-256. doi:10.1038/ng.1077
 6. Makazan N. V., Orlova E. M., Kareva M. A. Pseudohypoparathyroidism. Problems of endocrinology. 2015; 61(3):47-56
 7. Bhadada Sanjay Kumar, Anil Bhansali, Vimal Upreti, Sridhar Subbiah, Niranjan Khandelwal Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Neurol. India. Jul-Aug 2011;59(4):586-9. doi: 10.4103/0028-3886.84342
 8. Barskova V. G., Vladimirov S. A., Bochkova A. G., Kudaeva F. M., Smirnov A. V., Bozheva L. A., Nasonov E. L. Rheumatic manifestations of endocrine diseases: skeletal diseases in hypoparathyroidism. Modern rheumatology. 2013; 7(3):58-63. doi:10.14412/1996-7012-2013-274
 9. Shilov A. M., Melnik M. V. Long QT syndrome as a predictor of complex cardiac arrhythmias and sudden death. M.: Medpraktika, 2006.
 10. Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Krupinova Yu. A., Mirnaya S. S., Kim I. V., Kuznetsov N. S., Andreeva E. N., Karonova T. L., Kryukova I. V., Mudunov A. M., Sleptsov I. V., Melnichenko N. G., Dedov I. I. Review of clinical guidelines for hypoparathyroidism. Problems of endocrinology. 2021; 67(4):68-83. doi:10.14341/probl12800
 11. Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Ainetdinova A. R., Milyutina A. P., Mokrysheva N. G. The first Russian register of hypoparathyroidism with a medical decision support system. Problems of endocrinology. 2021; 67(4):8-12. doi:10.14341/probl12796
 12. Tereshchenko I. V. Hypoparathyroidism in the practice of an obstetrician-gynecologist. Obstetrics and gynecology. 2012;4-1:103-107.
 13. Troshina E. A. Immunoendocrinology - issues and challenges of today. Problems of endocrinology. 2020;66(4):4-8. doi:10.14341/probl12615
 14. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chromosome 22 syndrome. 2014; Moscow. Ed. A.G. Rumyantsev, Maschan A.G. Available at <https://sudast.ru/lav/clinical-recommendations-syndrome-deletion-22-chromosome-syndrome/clinical-recommendations> (accessed 25/08/2022)
 15. Shvets O. V., Davydova N. V., Zimin S. B., Kotlukova N. P., Bocharova K. A., Prodeus A. P., Shcherbina A. Yu. Clinical and laboratory manifestations of immune system defects in patients with DEL22Q11.2 syndrome (DiGeorge syndrome). Issues of hematology/oncology and immunology in pediatrics. 2013; 12(4):23-30.

2022, том 25, № 3

ленной продукцией соответствующих гормонов, НЭО чаще всего диагностируют на распространенной стадии. В 40-50 % наблюдений у пациентов с впервые установленным диагнозом выявляют регионарные или отдаленные метастазы [3]. Основным методом лечения НЭО – хирургический, при этом наилучшие результаты достигаются при удалении максимально возможного объема опухолевой массы [4].

Клинический случай

Мужчина 64 лет поступил в клинику факультетской хирургии ПМГМУ им. И. М. Сеченова с типичными жалобами, характерными для классического карциноидного синдрома – диарея, периодические боли в животе, приливы, гиперемия кожных покровов лица. По данным фиброколоноскопии было выявлено подслизистое образование слепой кишки 3х3 см. Гистологическая и иммуногистохимическая картина соответствовали высокодифференцированной НЭО Grade 2 (Ki 67 – 10%) с экспрессией хромогранина А, синаптофизина, CD56, панцитокератина и рецепторов к соматостатину 2 и 5 типов. Лабораторно было выявлено повышение уровня хромогранина А – 678,7 мкг/л (норма – 0-100 мкг/л), серотонина – 374 нг/мл (норма – 50-220 нг/мл). По данным мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием кроме образования слепой кишки были выявлены опухолевые метастатические очаги, футлярно окружающие и стенозирующие мезентериальные сосуды на протяжении от терминальных ветвей подвздошно-толстокишечных сосудов до проксимальных отделов верхних брыжеечных артерии и вены (Рис. 1). Ранее пациент получал химиотерапию, включающую капецатабин и оксалиплатин, а также терапию продленной формой аналогов соматостатина. Через 3 месяца от начала лечения была выполнена позитронно-эмиссионная томография с DOTA – TATE – Ga 68, по данным которой размеры и локализация образования (SUV=20,2) не изменились, однако отдаленных очагов накопления препарата не выявлено. С учетом отсутствия эффекта от проводимого лечения было принято решение о выполнении хирургического лечения.

Интраоперационно, в куполе слепой кишки выявлено объемное образование 4х3х4 см бугристое, неправильной формы, не прорастающее серозную оболочку. В мезентериальной клетчатке по ходу подвздошно-толстокишечных сосудов определяется плотный опухолевидный конгломерат, распространяющийся на брыжейку тонкой кишки по ходу верхних брыжеечных сосудов и уходящий к головке поджелудочной железы. В ходе мобилизации были выявлены распространенные опухолевые очаги на мезоколон и инвазия в 12-перстную кишку.

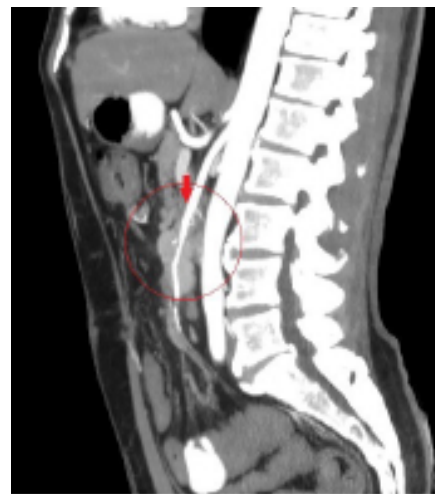


Рис. 1. Компьютерная томограмма в аксиальной (слева) и сагитальной (справа) проекциях. Метастатические опухолевые очаги окутывают верхнюю брыжеечную артерию (стрелка).

С учетом интраоперационной картины был установлен диагноз: высокодифференцированная НЭО слепой кишки НЭО Grade 2 (Ki 67 – 10%), с $T_3N_1M_0$, с метастатическим поражением брыжейки тонкой и толстой кишки, инвазией в верхние брыжеечные артерию и вену, 12-перстную кишку.

Первым этапом с соблюдением эмбрионального плана диссекции была мобилизована правая половина толстой кишки и тонкая кишка. При помощи трансиллюминации выявлен интактный участок тонкой кишки, выделены наиболее крупные сосуды, питающие венозную и артериальную аркады, произведена оценка адекватности его кровоснабжения. В дальнейшем поэтапно сформированы венозный сосудистый анастомоз по типу конец-в-конец с культей нижней брыжеечной вены у нижнего края поджелудочной железы и артериальный анастомоз конец-в-бок с абдоминальной аортой выше отхождения нижней брыжеечной артерии. Для уменьшения риска венозного полнокровия при помощи большой подкож-

ной вены в качестве кондуита был сформирован венозный анастомоз с нижней полой веной (Рис. 2). Таким образом длина жизнеспособного ауто-трансплантата составила около 140-150 см. После повторной оценки адекватности кровоснабжения ауто-трансплантата продолжена мобилизация опухолевого комплекса, резецирована нижняя горизонтальная и восходящая части 12-перстной кишки, выполнена плоскостная резекция головки и поджелудочной железы. Верхние брыжеечные сосуды перевязаны и пересечены на уровне перешейка поджелудочной железы. Органоконкомплекс с опухолью удален en bloc. Выполнена реконструкция за счет поэтапного формирования ручных анастомозов с ауто-трансплантатом – гастроэнтероанастомоза и энтеротрансверзоанастомоза.



Рис. 2. Аутовена, анастомозированная с нижней полой веной и кишечной аркадой.

На 7-е сутки послеоперационного периода было диагностировано жидкостное скопление в области головки поджелудочной железы, которое потребовало дренирования под контролем УЗИ (Clavien-Dindo – 3a) и изменения схемы антибактериальной терапии. Пациент был выписан на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии. По данным гистологического исследования – хирургическое лечение было выполнено в объеме R0. Результаты иммуногистохимического исследования соответствовали дооперационным данным: высокодифференцированная НЭО слепой кишки, Grade 2, со средним индексом пролиферации Ki 67 – от 5% до 13,5%. В послеоперационном периоде пациенту была назначена терапия пролонгированными формами аналогов соматостати-

на в дозировке 30 мг однократно в 28 дней. При амбулаторном наблюдении было выявлено, что у пациента сформировался синдром короткой кишки с ежедневным стулом до 4-6 раз в сутки, что потребовало медикаментозной коррекции и диетотерапии. На фоне проводимого лечения удалось стабилизировать вес пациента и скомпенсировать минерально-электролитный баланс. В течение первого года наблюдения пациенту были выполнены фиброколоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография с DOTA – TATE – Ga 68, по данным которых признаков локорегионарного рецидива заболевания, отдаленных метастазов или нарушения функционирования ауто-трансплантата не выявлено (Рис. 3).



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента в отдаленном послеоперационном периоде. Артерия, питающая аркаду ауто-трансплантата (стрелка), имплантирована в абдоминальную аорту выше нижней брыжеечной артерии.

Местно-распространенные опухоли, поражающие верхнебрыжеечные сосуды, как правило, признаются нерезектабельными и вопрос о целесообразности выполнения расширенных комбинированных вмешательств с сосудистыми реконструкциями остается открытым. В связи с этим в мировой литературе имеются лишь единичные наблюдения, в которых сообщается об ауто-трансплантации тонкой кишки в ходе радикальных онкологических операций. В работе Wu сообщается о 44 пациентах, которым была выполнена ауто-трансплантация тонкой кишки в ходе онкологических операций [5]. Среди них наиболее частой причиной для этой процедуры стал рак головки поджелудочной железы с вовлечением брыжеечных сосудов. Однако отдаленные результаты этих операций ставят под сомнение их

онкологическую целесообразность. Другими показаниями к этой операции послужили первичные опухоли брыжейки и забрюшинного пространства. В работе авторов сообщается о двух случаях применения аутотрансплантации тонкой кишки у пациентов с НЭО, где этот метод может быть наиболее перспективным, учитывая более высокую степень дифференцировки этих новообразований.

Одним из способов выполнить лимфодиссекцию при НЭО в случае метастатического поражения лимфатических узлов, расположенных по ходу ветвей и основных стволов брыжеечных сосудов описан коллегами [6]. Метод действительно позволяет выполнить максимально возможный объем лимфаденэктомии, однако при распространении на мезоколон и выше опухолевые очаги признаются нерезектабельными. Единственным способом радикального лечения в этом случае может стать удаление всей опухолевой массы и верхних брыжеечных сосудов en bloc и аутотрансплантация тонкой кишки.

Наиболее частой методикой, которая применяется для аутотрансплантации тонкой кишки, является вариант *ex vivo*, впервые подробно описанная Tzakis et al. [7]. Такой подход обеспечивает хорошую визуализацию за счет работы в сухом поле, увеличивает шансы выполнить R0 резекцию и уменьшает риск неконтролируемого кровотечения. При этом необходимо использовать консервирующие растворы, а сам органокомплекс охлаждать до низкой температуры, что увеличивает риски постишемических расстройств аутотрансплантата. В связи с этим Wu et al. модифицировали метод и выделяли, а затем консервировали будущий аутотрансплантат на первом этапе, после чего выполняли удаление образования [8].

Другая методика аутотрансплантации тонкой кишки - *in situ*, о которой впервые сообщили Lai et al. [9]. Пациенту с нефункционирующей местнораспространенной островково-клеточной карциномой была выполнена панкреатэктомия, гастрэктомия, колэктомия, реваскуляризация печени, а также аутотрансплантация тонкой кишки без холодовой перфузии. В работе Amano et al. сообщается о 2 пациентах с раком поджелудочной железы и инвазией в верхние брыжеечные сосуды, у которых была применена данный вариант аутотрансплантации тонкой кишки [10]. При этом отмечается, что время ишемии составляло от 30 до 84 минут в случае артериальной реконструкции и от 12 до 25 минут в случае венозной.

В нашем клиническом наблюдении мы применили вариант *in situ*, однако принципиальным отличием от существующих методик стало отсутствие полного выключения из кровотока аутографта. Это было достигнуто благодаря тому, что первым этапом выполнялась аутотрансплантация тонкой кишки с реимплантацией питающих сосудов и только

потом удаление органокомплекса с опухолевой массой. Мы принципиально начинали сосудистый этап с формирования проксимального венозного анастомоза. В это время венозный отток осуществлялся за счет тонкокишечных ветвей в дистальном отделе будущего трансплантата. Далее, подобным образом, сохранив артериальный кровоток за счет тощекишечных артерий в дистальных отделах, был сформирован артериальный анастомоз. После запуска кровотока через реимплантированные брыжеечные сосуды и пробы с пережатием, было выполнено отсечение будущего аутотрансплантата и соответствующих сосудов в дистальных отделах. Такой подход, на наш взгляд, позволяет нивелировать реперфузионный синдром и ишемическое повреждение слизистой тонкой кишки.

ВЫВОДЫ

Выполнение аутотрансплантации тонкой кишки может расширить границы резектабельности опухоли у больных с НЭО и метастатическим поражением верхних брыжеечных сосудов. Аутотрансплантация тонкой кишки позволяет выполнить операцию в объеме R0, а также уменьшает риски формирования синдрома короткой кишки, требующего полного парентерального питания. Мультидисциплинарная команда, включающая абдоминальных онкологов и сосудистых хирургов, позволяет достигать хороших результатов лечения у тщательно отобранных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao J C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
2. Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5629-5638. doi: 10.2147/CMAR.S174907.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F, Öberg K, Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-185. doi: 10.1159/000443167
4. Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Лысанюк М. В. Анализ исходов хирургического ле-

чения больных нейроэндокринными опухолями. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019;S1:109-113.

5. Wu G. Intestinal autotransplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(4):258-265. doi: 10.1093/gastro/gox027.

6. Патент № 2742747 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ резекции тонкой кишки при местно-распространенных нейроэндокринных опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов : № 2019135784 : заявл. 06.11.2019 : опубл. 10.02.2021 / П. Н. Ромашенко, Н. А. Майстренко, М. В. Лысанюк ; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА). Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2742747C1>. Ссылка активна на 19.05.2022.

7. Tzakis AG, De Faria W, Angelis M, Verzaro R, Pinna A. Partial abdominal exenteration, ex vivo resection of a large mesenteric fibroma, and successful orthotopic intestinal autotransplantation. *Surgery*. 2000;128(3):486-9. doi: 10.1067/msy.2000.107165.

8. Wu G, Zhao Q, Wang W, Shi H, Wang M, Zhang J, Li Z, Fan D. Clinical and nutritional outcomes after intestinal autotransplantation. *Surgery*. 2016;159(6):1668-1676. doi: 10.1016/j.surg.2016.01.016.

9. Lai D T, Chu K M, Thompson J F, Gallagher J P, Waugh R, Storey D W, Stephen M S. Islet cell carcinoma treated by induction regional chemotherapy and radical total pancreatectomy with liver revascularization and small bowel autotransplantation. *Surgery*. 1996 Jan;119(1):112-4. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80223-6.

10. Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Eguchi T, Takada T, Asano T. In situ surgical procedures for locally advanced pancreatic cancer: partial abdominal evisceration and intestinal autotransplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(6):771-6. doi: 10.1007/s00534-009-0188-1.

REFERENCES

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

2. Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database

analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Nov 13;10:5629-5638. doi: 10.2147/CMAR.S174907.

3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F, Öberg K, Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-185. doi: 10.1159/000443167

4. Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Lysyuk V. M. Analysis of outcomes surgical treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Bulletin of Russian military medical Academy*. 2019;S1:109-113. (In Russ).

5. Wu G. Intestinal autotransplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 Nov;5(4):258-265. doi: 10.1093/gastro/gox027.

6. Patent № 2742747 C1 RF, МПК А61В 17/00. The method of small bowel resection in local extended neuroendocrine tumors with invasion to upper mesenteric vessels: № 2019135784: заявл. 06.11.2019: опубл. 10.02.2021 / P. N. Romashchenko, N. A. Maistrenko, M. V. Lysanyuk ; заявитель Federal State Budget Military Educational Institute of Higher Education «S.M. Kirov Military Medical Academy». (In Russ.).

7. Tzakis A G, De Faria W, Angelis M, Verzaro R, Pinna A. Partial abdominal exenteration, ex vivo resection of a large mesenteric fibroma, and successful orthotopic intestinal autotransplantation. *Surgery*. 2000 Sep;128(3):486-9. doi: 10.1067/msy.2000.107165.

8. Wu G, Zhao Q, Wang W, Shi H, Wang M, Zhang J, Li Z, Fan D. Clinical and nutritional outcomes after intestinal autotransplantation. *Surgery*. 2016 Jun;159(6):1668-1676. doi: 10.1016/j.surg.2016.01.016.

9. Lai D T, Chu K M, Thompson J F, Gallagher J P, Waugh R, Storey D W, Stephen M S. Islet cell carcinoma treated by induction regional chemotherapy and radical total pancreatectomy with liver revascularization and small bowel autotransplantation. *Surgery*. 1996 Jan;119(1):112-4. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80223-6.

10. Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Eguchi T, Takada T, Asano T. In situ surgical procedures for locally advanced pancreatic cancer: partial abdominal evisceration and intestinal autotransplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(6):771-6. doi: 10.1007/s00534-009-0188-1.

СОЧЕТАННЫЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКА ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ПОЧКИ

Котельникова Л. П.^{1,2}, Федачук А. Н.², Мокина Г. Ю.²

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

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

Для корреспонденции: Котельникова Людмила Павловна, доктор медицинских наук, зав.кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, e-mail splaksin@mail.ru

For correspondence: Liudmila P. Kotelnikova, MD, Professor, head of the Surgical department with the course of cardiovascular surgery and invasive cardiology, e-mail: splaksin@mail.ru

Информация об авторах:

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Наличие в надпочечнике сочетанной патологии относится к редким заболеваниям. В доступной литературе описаны случаи наличия в одном надпочечнике опухолей коркового и мозгового слоев, причем аденокортикальные опухоли могут быть как гормоноактивными, так и гормононеактивными, доброкачественными и злокачественными.

Цель – ретроспективно оценить возможности нативной компьютерной томографии (КТ) в диагностике сочетанных опухолей надпочечника (аденокортикального рака и гормононеактивной аденомы) у пациента после нефрэктомии по поводу светлоклеточного рака почки. При КТ без контрастирования через два года после удаления почки слева обнаружены две опухоли в правом надпочечнике диаметром 28,7 и 39,6 мм. Средние значения нативной плотности в большом образовании составили +34,89 HU с колебанием от -32 до +105, в меньшем образовании +45,57 HU с колебанием от -9 до +115 HU. Диагноз до операции, учитывая данные анамнеза и результаты КТ, – многоузловой метастаз в правый надпочечник светлоклеточного рака левой почки. При морфологическом исследовании диагностирована аденокортикальная карцинома надпочечника с инвазией в забрюшинную клетчатку - pT3NoMo, V1L1 на фоне аденокортикальной аденомы надпочечника.

Таким образом, нативная КТ оказалась достаточной, чтобы определить злокачественный потенциал опухоли и показания для адреналэктомии, но не эффективна для дифференциальной диагностики аденокортикального рака, метастазов и аденомы с низким содержанием липидов

Ключевые слова: сочетанные опухоли надпочечников, аденокортикальный рак, метастаз в надпочечник, гормононеактивная аденома, компьютерная томография.

COMBINED ADRENAL TUMORS IN A PATIENT AFTER NEPHRECTOMY FOR A KIDNEY CANCER

Kotelnikova L. P.^{1,2}, Fedachuk A. N.^{1,2}, Mokina G. Yu.²

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, 614000, Perm, Russian Federation

²Perm Krai Clinical Hospital, 614000, Perm, Russian Federation

SUMMARY

The presence of a collision pathology in the adrenal gland refers to rare diseases. The available literature describes cases of a combination of cortical and cerebral tumors in one adrenal gland. Adrenocortical tumors can be both hormone-active and hormone-inactive, benign and malignant.

The aim is to evaluate retrospectively the possibilities of native CT in the diagnosis of collision adrenal tumors (adrenocortical cancer and hormone-inactive adenoma) in a patient after nephrectomy for light cell kidney cancer. With CT without contrast two tumors were found in the right adrenal gland with a diameter of 28,7 and 39,6 mm two years after the removal of the left kidney. The average values of native density in the large formation were +34,89 HU with a range from -32 to +105, in the smaller formation +45,57 HU with a range from -9 to +115 HU. The diagnosis before surgery, taking into account the medical history and CT results, was a multi-node metastasis to the right adrenal gland of light cell cancer of the left kidney. Morphological examination revealed adrenocortical carcinoma of the adrenal gland with retroperitoneal tissue infiltration - pT3NoMo, V1L1 against the background of adrenocortical adrenal adenoma.

Thus, native CT was sufficient to determine the malignant potential of the tumor and indications for adrenalectomy, but it was not effective for differential diagnosis of ACT, metastases and adenomas with low lipid content

Keywords: combined adrenal tumors, adrenocortical cancer, adrenal metastasis, hormone-inactive adenoma, computed tomography.

Абсолютным показанием к адреналэктомии служат злокачественные опухоли надпочечников как первичные, так и вторичные. Адренокортикальный рак (АКР) относится к редким заболеваниям, но отличается агрессивным течением с быстрым ростом и генерализацией процесса [1]. Установлено, что продолжительность жизни пациентов после адреналэктомии зависит от размеров опухоли. Пятилетняя выживаемость при образованиях диаметром до 5 см без инвазии в окружающие ткани (1 стадия) в среднем превышает 75%, при опухолях более 5 см также без инвазивного роста (2 стадия) составляет 61-64% [2]. Метастатическое поражение надпочечников характерно для рака легких, молочной железы, почки. Адреналэктомия при этом в сочетании с другими видами лечения продлевает жизнь пациентов [3]. Для топической диагностики опухолей надпочечников используют нативную и трехфазную КТ, МРТ в различных режимах и ПЭТ/КТ. Учитывая информативность и стоимость исследования, технические возможности лечебных учреждений обследование начинают с КТ. При нативном исследовании оценивают размеры и плотность опухоли. Трехфазное КТ для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей надпочечников, по данным Blake MA и соавт., имеет чувствительность 81-85% и специфичность 69-85% [4]. Этот метод также используют для выявления на дооперационном этапе феохромоцитом, гормонально активных и неактивных аденом, метастазов с чувствительностью от 77 до 100% и специфичностью от 89,5 до 96% [4-6].

Цель – ретроспективно оценить возможности нативной КТ в диагностике сочетанных опухолей надпочечника (АКР и гормононеактивной аденомы) у пациента после адреналэктомии по поводу светлоклеточного рака почки.

Больной О. 46 лет поступил 01.09.2021 г. в Пермскую краевую клиническую больницу в плановом порядке с жалобами на дискомфорт в поясничной области справа. Из анамнеза известно, что в январе 2019 года пациенту выполнена нефрэктомия слева по поводу светлоклеточного рака почки. После операции наблюдался в онкодиспансере. Через год после операции при КТ в правом надпочечнике была обнаружена опухоль диаметром 15 мм со средней нативной плотностью 20 HU и колебанием от 10 до 30 HU. Исследование было проведено без введения контрастного вещества, а образование было расценено как гормононеактивная аденома. При УЗИ еще через год признаков рецидива в ложе удаленной левой почки не обнаружено. Размеры правой почки составили 62x58x105 мм, ее паренхима была нормальной толщины, чашечно-лоханочная система

не расширена. В проекции правого надпочечника обнаружено образование 6x7 см. Пациент направлен в Пермскую краевую клиническую больницу, где был обследован. Содержание метанефринов в суточной моче, ренина, альдостерона, кортизола в плазме крови было в пределах нормы. Уровень креатинина и мочевины был несколько повышен (167 ммоль/л и 8 ммоль/л соответственно), поэтому пациенту выполнена КТ без введения контрастного вещества. По результатам обследования признаков местного рецидива и генерализации заболевания не обнаружено. В правом надпочечнике обнаружена опухоль, состоящая из двух узлов, исходящих из латеральной и медиальной ножек, общим размером 39,6x71,5x28,7 мм с бугристыми контурами (рис.1). Диаметр опухоли в латеральной ножке - 28,7 мм, медиальной – 39,6 мм. Средние значения нативной плотности составили в большом образовании +34,89 HU с колебанием от - 32 до +105 HU, в меньшем образовании +45,57 HU с колебанием от - 9 до 115 HU. Признаков инвазии опухоли забрюшинной клетчатки и прорастания окружающих органов не обнаружено (рис. 2, 3).



Рис.1. КТ. Опухоль правого надпочечника, состоящая из двух узлов. Признаков инвазии опухоли в окружающие органы не обнаружено.

Диагноз до операции, учитывая данные анамнеза и высокую нативную плотность по результатам КТ, – многоузловой метастаз в правый надпочечник светлоклеточного рака левой почки. 18.11.21 Выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. Удалена опухоль плотно-эластической консистенции в капсуле, размерами 4x7,5 см, состоящая из двух узлов 4 и 3 см в диаметре вместе с забрюшинной клетчаткой. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании удаленного пре-

2022, том 25, № 3

парата оказалась, что опухоль меньшего размера представлена многочисленными железистыми структурами со светлым эпителием. Ядра округлые и гиперхромные. Местами встречаются очаговые периваскулярные скопления лимфоцитов. Опухоль большего размера представлена опухолевыми клетками с эозинофильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, с умеренно выраженным полиморфизмом, встречаются двоядерные клетки, в строме – многочисленные полнокровные капилляры, кровоизлияния и отложения гемосидерина, очаговая лимфоидная инфильтрация. Митотический индекс – 5%. Образование местами имеет диффузный тип роста, тесно прилежит к капсуле, местами ее прорастая. В окружающей жировой клетчатке вне капсулы надпочечника обнаружена инфильтрация атипичными клетками с гиперхромными ядрами. В просвете венозного сосуда найдены опухолевые клетки и неизменные эритроциты. Пролиферативная активность опухоли оценена при иммуногистохимическом исследовании. Индекс Ki-67 составил 9%. Заключение – АКР надпочечника с инвазией в забрюшинную клетчатку - pT3NoMo, V1L1 на фоне аденокортикальной аденомы надпочечника.

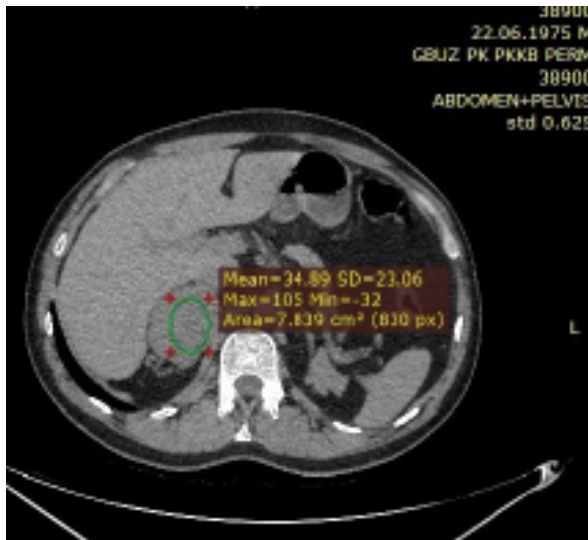


Рис. 2. КТ без контрастирования. Средняя плотность большего узла составляет 34,89 HU.

После морфологического исследования удаленной опухоли оказалось, что предоперационный диагноз был ошибочным. Наличие в надпочечнике сочетанной патологии относится к редким заболеваниям. Встречаются две доброкачественные, две злокачественные и сочетание доброкачественной со злокачественной опухолью надпочечников [7; 8]. Различают композитные, смешанные и конкурентные образования [7; 9]. В доступной литературе описаны случаи сочета-

ния в одном надпочечнике опухолей коркового и мозгового слоев, причем аденокортикальные опухоли были как гормоноактивными, так и гормононеактивными [9-12].

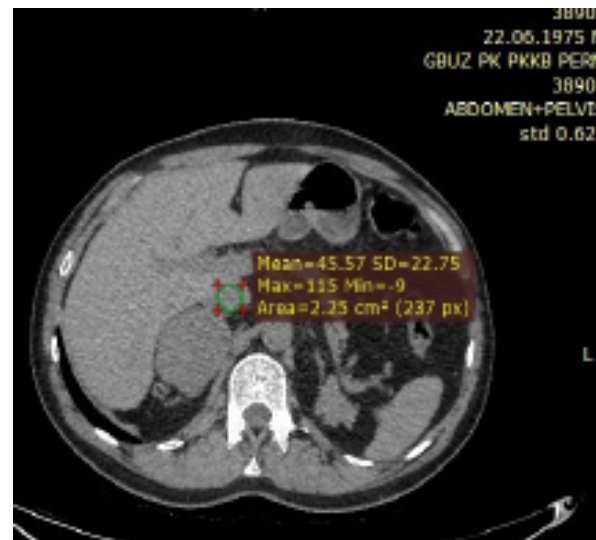


Рис. 3. КТ без контрастирования. Средняя плотность меньшего узла соответствует 45,57 HU.

Такие образования, содержащие различный генетический материал, называют конкурентными [8]. Наличие в одном надпочечнике гормононеактивной аденомы и АКР не совсем соответствует понятию конкурентных, композитных или смешанных опухолей надпочечника. По результатам КТ, выполненной без контрастирования, средняя плотность обеих опухолей была высокой (превышала 30 HU), что позволило заподозрить их злокачественную природу. Для дифференциальной диагностики опухолей надпочечников было необходимо использовать трехфазную КТ. Повышение уровня креатинина и мочевины у пациента заставило отказаться от выполнения этого исследования. Для метастатического поражения надпочечников характерно многоузловое строение, высокая нативная плотность (от +38 до 56 HU), гетерогенность структуры с наличием участков пониженной плотности (от 0 до +15 HU) [3]. Данные, полученные при обследовании пациента, соответствовали метастатическому поражению.

АКР может быть как гормононеактивным, так и гормоноактивным, вызывая гиперкортицизм, вирилизацию, гиперсекрецию альдостерона [1; 2; 7]. Для АКР характерно наличие солитарного образования в надпочечнике большого размера с нативной плотностью более 20 HU с наличием некрозов, кальцинатов, геморрагических паттернов [7]. В представленном случае один узел диаметром 15 мм и средней нативной плотностью 20 HU в правом надпочечнике сформировался 2 года назад. Через два года узел увеличился в размерах

в 2 раза и появился второй узел с высокой плотностью. Наличие противопоказаний к трехфазной КТ не позволило уточнить диагноз, дифференцировать наличие адерокортикальной аденомы, АКР и метастатического поражения надпочечника.

Таким образом, нативная КТ достаточна, чтобы определить злокачественный потенциал опухоли и показания для адреналэктомии, но не эффективна для дифференциальной диагностики АКР, метастазов и аденом с низким содержанием липидов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Стилиди И. С., Алексеев Б. Я., Горбунова В. А., Бельцевич Д. Г., Райхман А. О., Кузнецов Н. С., Жуков Н. В., Бохан В. Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. Проблемы эндокринологии. 2014; 60(2):51-67. doi:10.14341/probl201460251-67

2. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis and treatment. Front Cell Dev Biol. 2015; 3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.

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

4. Blake M A, Kalra M K, Sweeney A T. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. Radiology. 2006; 238(2):578-85. doi:10.1148/radiol.2382041514.

5. Корб Т. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Алешина О. О., Воронцов А. В., Морозов С. П., Гомболевский В. А. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2021;67(3):26-36. doi:10.18484/2305-0047.2016.1.40.

6. Садриев О. Н., Гаибов А. Д., Анварова Ш. С. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. Новости хирургии. 2012; 24(1):40-46. doi:10.18484/2305-0047.2016.1.40

7. Barat M., Cottreau AS., Gaujoux S., Tenenbaum F., Sibony M., Bertherat J., Libe R., Gaillard M., Jouinot A., Assie G., Hoeffel C., Soyer P., Dohan A. Adrenal mass characterization in the era of quantitative imaging: state of the art.

Cancers (Basel). 2022 Feb; 14(3): 569. doi:10.3390/cancers14030569.

8. Sung C. T., Menias C. O., Houshyar R., Chatterjee S., Lee T.K., Tung P., Helmy M., Lall C. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. Abdom.Radiol. (NY). 2017; 42:2909-2926. doi: 10.1007/s00261-017-1200-x.

9. Ohta Y., Sakata S., Miyta E., Iguchi A., Tsuchihashi T. Case report: coexistence of pheochromocytoma and bilateral aldosterone-producing adenomas in a 36-year-old woman. J Hum Hypertens. 2010 Aug; 24 (8):555-557. doi:10.1038/jhh/2010.30.

10. Abdullazade S., Sahin I., Tezel G G. A rare case of collision tumor: coexistence of adrenocortical adenoma and pheochromocytoma in the same adrenal gland. Journal of Clinical Cases. 2012; 3(1): 63-67.

11. Park G E, Cho Y Y, Hong Y S, Kang S H., Lee K H., Lee H W., Kim J H. A functioning adrenal adenoma and pheochromocytoma in the same adrenal gland: two discrete adrenal incidentalomas. Korean J Intern Med. 2015; 30:114-117. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.114.

12. Mao J J., Baker J E., Rainey W E., Young W F., Bancos I. Concomitant pheochromocytoma and primary aldosteronism: a case series and literature review. J Endocr Soc. 2021 Aug 1; 5(8): bvab 107. doi: 10.1210/jendso/bvab.107.

REFERENCES:

1. Melnichenko G A., Stilidi I. S., Alekseev B. Ya., Gorbunova V. A., Bel'tsevich D. G., Raikhman A.O., Kuznetsov N.S., Zhukov N. V., Bokhyan V. Yu. Federal clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of adrenocortical cancer. Problems of endocrinology. 2014; 60(2):51-67 (in Russ). doi:10.14341/probl201460251-67

2. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis and treatment. Front Cell Dev Biol. 2015; 3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.

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

4. Blake M A, Kalra M K, Sweeney A T. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. Radiology. 2006; 238(2):578-85. doi:10.1148/radiol.2382041514.

5. Korb T. A., Chernina V. Yu., Blokhin I. A., Aleshina O. O., Vorontsov A.V., Morozov S. P., Gombolevskiy V. A. Adrenal imaging: anatomy and pathology (literature review). Problems of endocrinology. 2021; 67(3):26-36. (In Russ.) doi:10.14341/probl12752

6. Sadriev O. N., Gaibov A. D., Anvarova S. S. Potential of computed tomography in differential diagnosis of adrenal tumors. *Novosti Khirurgii*. 2016 Jan-Feb; 24(1):40-46. (In Russ.) doi:10.18484/2305-0047.2016.1.40
7. Barat M., Cottureau A S., Gaujoux S., Tenenbaum F., Sibony M., Bertherat J., Libe R., Gaillard M., Jouinot A., Assie G., Hoeffel C., Soyer P., Dohan A. Adrenal mass characterization in the era of quantitative imaging: state of the art. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb; 14(3): 569. doi:10.3390/cancers14030569.
8. Sung C. T., Menias C. O., Houshyar R., Chatterjee S., Lee T. K., Tung P., Helmy M., Lall C. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. *Abdom.Radiol. (NY)*. 2017; 42:2909-2926. doi: 10.1007/s00261-017-1200-x.
9. Ohta Y., Sakata S., Miyta E., Iguchi A., Tsuchihashi T. Case report: coexistence of pheochromocytoma and bilateral aldosterone-producing adenomas in a 36-year-old woman. *J Hum Hypertens*. 2010 Aug; 24 (8):555-557. doi:10.1038/jhh/2010.30.
10. Abdullazade S., Sahin I., Tezel G G. A rare case of collision tumor: coexistence of adrenocortical adenoma and pheochromocytoma in the same adrenal gland. *Journal of Clinical Cases*. 2012; 3(1): 63-67.
11. Park G E, Cho Y Y, Hong Y S, Kang S H., Lee K H., Lee H W., Kim J H. A functioning adrenal adenoma and pheochromocytoma in the same adrenal gland: two discrete adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med*. 2015; 30:114-117. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.114.
12. Mao J J., Baker J E., Rainey W E., Young W F., Bancos I. Concomitant pheochromocytoma and primary aldosteronism: a case series and literature review. *J Endocr Soc*. 2021 Aug 1; 5(8): bvab 107. doi: 10.1210/jendso/bvab.107.

УДК: 616.447-008.61-021.3-006.6-089.15

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ И ПОДОЗРЕНИЕМ НА РАК ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Макаров И. В., Прокофьева Н. А.*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия***Для корреспонденции:** Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургии института педиатрии, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru**For correspondence:** Makarov Igor Valerievich, MD, Head of the department of Surgical Diseases №1, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru**Information about author:****Makarov I. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>.**Prokofiev N. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

РЕЗЮМЕ

Представлены 2 клинических наблюдения хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) с подозрением на рак околощитовидных желез (ОЩЖ). В обоих случаях отмечали аномально высокие уровни паратгормона (ПТГ) и общего кальция. В первом наблюдении уровень ПТГ был повышен в 50,6 раза, по сравнению с нормой и составил 4402 пг/мл (референсные значения 16-87 пг/мл), уровень общего кальция – 3,12 ммоль/л (2,1-2,25 ммоль/л); ионизированного кальция – 1,47 ммоль/л (1,03-1,23 ммоль/л). Во втором наблюдении ПТГ повышен в 16 раз – 1400,1 пг/мл (16-87 пг/мл); кальций общий – 3,13 ммоль/л (2,1-2,25 ммоль/л); кальций ионизированный – 1,60 ммоль/л (1,03-1,23 ммоль/л). Оба пациента были оперированы, в первом случае выполнена гемитиреоидэктомия и удаление аденомы ОЩЖ, во втором – только удаление аденомы ОЩЖ. Ни в том, ни в другом случае при патологоанатомическом исследовании рак не подтвердился.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, подозрение на рак околощитовидной железы, хирургическое лечение

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND SUSPICION OF PARATHYROID CANCER

Makarov I. V., Prokofieva N. A.*Samara State Medical University, Samara, Russia*

SUMMARY

There are results of 2 observations of patients' surgical treatment with primary hyperparathyroidism (PHPT) with suspected parathyroid cancer (PTC). In both cases there were noticed abnormally high levels of parathyroid hormone (PTH) and total calcium.

In the first case, the level of PTH was increased by 50.6 times compared with the norm and the result was 4402 pg/ml (reference values 16-87 pg/ml), the level of total calcium 3.12 mmol/l (2.1-2, 25 mmol/l); ionized calcium - 1.47 mmol / l (1.03-1.23 mmol / l).

In the second case, PTH was increased by 16 times - 1400.1 pg/ml (16-87 pg/ml); total calcium - 3.13 mmol / l (2.1-2.25 mmol / l); ionized calcium - 1.60 mmol / l (1.03-1.23 mmol / l).

Both patients were operated, in the first case, there were performed hemithyroidectomy and removal of parathyroid adenoma, in the second case, only removal of parathyroid adenoma. In both cases, the cancer was not confirmed after the pathological examination.

Keywords: primary hyperparathyroidism, suspected parathyroid cancer, surgical treatment

Актуальность. Рак околощитовидной железы (ОЩЖ) – редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии [1-3]. Распространенность рака ОЩЖ среди ПГПТ составляет менее 1% случаев и 0,005% среди всех новообразований [4-6]. В то же время, по результатам других исследований, распространенность карцином ОЩЖ достигает 5% среди всех случаев ПГПТ [6-8]. В отличие от аденом, которые чаще встречаются у женщин, рак ОЩЖ выявляется с одинаковой частотой у обоих полов. Возраст на

момент установки диагноза составляет 40-50 лет, т.е. примерно на 10 лет раньше, чем в группе аденом [9].

Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии. Учитывая отсутствие специфических маркеров рака ОЩЖ, врачам, согласно клиническим рекомендациям, приходится ориентироваться на сочетание некоторых клинико-лабораторных признаков [1]:

- сочетание повышения общего/ альбумин-скорректированного кальция более 3

ммоль/л и одного из продольных размеров образования ОЩЖ более 3 см;

- повышение уровня ионизированного кальция крови более 1,6-1,7 ммоль/л;
- симптомы «масс-эффекта» при отсутствии других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе.

Возможности предоперационной дифференциальной диагностики новообразований ОЩЖ резко ограничены. Большое значение имеет опыт хирурга, который поможет заподозрить опухоль во время операции и провести необходимый объем хирургического вмешательства. Предоперационная топическая диагностика при злокачественных новообразованиях ОЩЖ соответствует общим принципам при ПГПТ, как правило используется УЗИ, сцинтиграфия ОЩЖ, МРТ и КТ шеи. ТАПБ с целью цитологического исследования при подозрении на рак ОЩЖ противопоказана ввиду риска распространения опухолевого процесса на соседние структуры во время проведения процедуры.

Метод выбора лечения рака ОЩЖ – удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями. Основная цель – избежать разрыва капсулы карциномы во время операции. Минимальный объем операции при подозрении на рак ОЩЖ должен включать помимо удаления самой ОЩЖ, удаление прилежащей доли щитовидной железы и окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью ткани [10].

В доступной литературе представлено не так много данных о диагностике и тактике хирургического лечения ПГПТ с подозрением на рак ОЩЖ. В связи с этим представляет интерес 2 клинических случая.

Наблюдение 1. Больная И., 48 лет, поступила в х/о №1 ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Самара», являющейся клинической базой кафедры, 04.04.2019 г. в плановом порядке с жалобами на общую слабость, утомляемость, боли в области нижних конечностей.

Считает себя больной с декабря 2018 года, когда при исследовании крови было обнаружено повышение уровня общего кальция, направлена на консультацию эндокринолога. Из анамнеза также выяснено, что больная страдает язвенной болезнью желудка и ДПК (язва ДПК в 2003 и 2004 г.). Периодически возникали приступы мочекаменной болезни: по данным УЗИ почек и мочевого пузыря с 2018 года определяются признаки нефролитиаза.

При поступлении уровни общего кальция – 3,12 ммоль/л (референсные значения 2,1-2,25); ионизированного кальция – 1,47 ммоль/л (1,03-1,23 ммоль/л); уровень паратгормона (ПТГ) повышен в 50,6 раза, по сравнению с нормой (!) – 4402

пг/мл (16-87 пг/мл), фосфор крови – 0,51 ммоль/л (0,7-1,6 ммоль/л).

При осмотре область шеи не изменена, шея правильной конфигурации, без деформаций. При пальпации узловые образования и регионарные лимфоузлы не определяются. С целью топической диагностики пациентке назначено УЗИ шеи, сцинтиграфия ОЩЖ и КТ шеи, а также денситометрия скелета.

При УЗИ щитовидной и ОЩЖ рядом с нижним полюсом правой доли ЩЖ выявлено гипэхогенное образование вытянутой формы, с ровными четкими контурами, которое расположено частично загрудинно, однородной эхоструктуры, размерами 34,0x12,8x18 мм. При сцинтиграфическом исследовании: «...интенсивное очаговое накопление в правой доле, через 2,5 часа значительное вымывание индикатора с сохранением округлого «горячего» узла, размерами около 1,7 см в проекции границы среднего и нижнего сегмента правой доли. Более характерно для аденомы ОЩЖ». При КТ органов шеи структура правой доли ЩЖ неоднородная за счет овального образования с ровными четкими контурами на границе верхнего и среднего полюсов, в проекции правой ОЩЖ размерами до 14,2x15 мм, высотой до 26 мм. Образование прилежит к стенке пищевода. Заключение: КТ-признаки объемного образования правой ОЩЖ (аденома?).

При денситометрия скелета: минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в области поясничного отдела позвоночника, в области шеек обеих бедер, в области лучевой и локтевой кости снижена до уровня остеопороза.

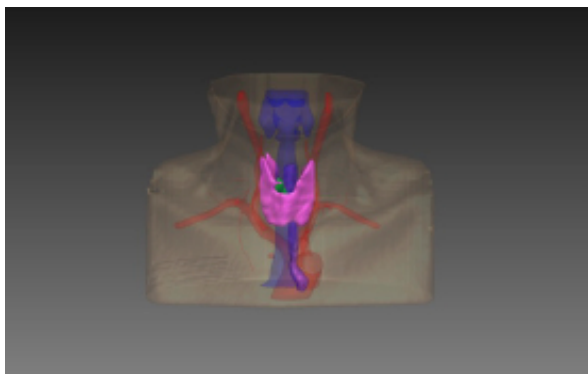
Для повышения эффективности предоперационной топической диагностики было выполнено 3D-моделирование с использованием АПК «Автоплан» по разработанному способу (патент РФ на изобретение №2688804 от 22.05.2019) [10] (рис.1).

В плановом порядке 05.04.2019 г. пациентка была взята на операцию с клиническим диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, симптомный, гиперкальциемическая форма. Аденома (рак?) околощитовидной железы справа».

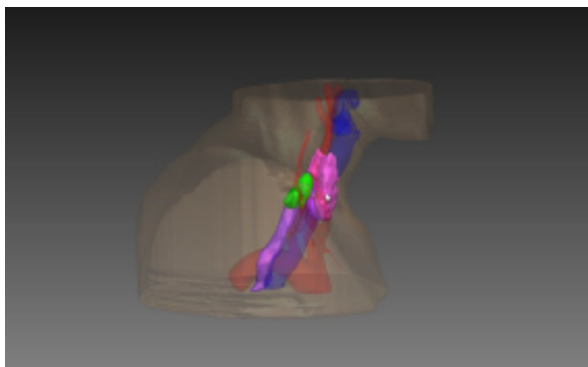
Во время операции проведена мобилизация опухоли ОЩЖ, расположенной на границе верхней и средней трети правой доли, размерами 3,0x2,5x2,0 см, мягко эластической консистенции, вместе с правой долей ЩЖ. Опухоль ОЩЖ была интимно спаяна с правой долей ЩЖ. После перевязки и пересечения правых верхних и нижних щитовидных артерий произведено удаление «единым блоком» опухоли ОЩЖ, правой доли ЩЖ вместе с клетчаткой шеи (центральная лимфодиссекция). Увеличенных и подозрительных на мts лимфоузлов не найдено.

На следующий день после операции уровень паратгормона – 86,70 пг/мл; общего кальция – 1,72 ммоль/л.

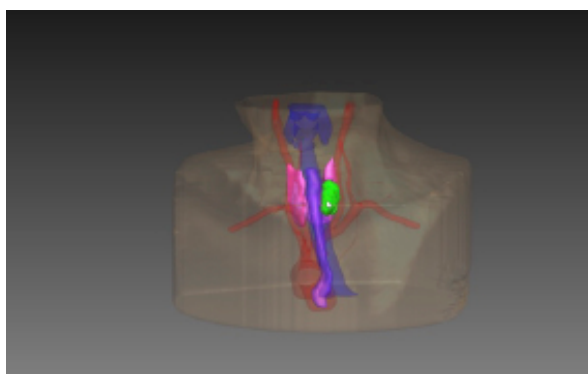
Послеоперационный период без особенностей. 16.04.2019 г. больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.



А



Б



В

Рис. 1. 3-D модель анатомических образований шеи: сиреневым цветом обозначена ЩЖ, зеленым - аденома ОЩЖ, голубым - трахея, синим - пищевод, красным - дуга аорты и артерии шеи (А - вид спереди, Б - вид сбоку, В - вид сзади).

Патологоанатомическое заключение: ЩЖ структурная, без элементов опухоли; узел

1,5x1,0x1,0 см – аденома ОЩЖ из главных клеток. В клетчатке – аденома ОЩЖ до 0,7 см в диаметре из главных клеток.

При динамическом наблюдении уровень ПТГ через 3 месяца после операции составил 24,46 пмоль/л (230,6 пг/мл), кальций ионизированный – 0,83 ммоль/л. Через 2 года и 9 месяцев после операции по данным УЗИ шеи (28.12.2021 г.) правая доля ЩЖ отсутствует, левая доля – 42x16x11 мм, объем 3,47 см³, васкуляризация не изменена, регионарные лимфатические узлы не изменены. При лабораторном исследовании (29.12.2021 г.): ТТГ – 3,9824 мкМЕ/мл (0,35-4,94); с Т4 – 13,23 пмоль/л (9,0-19,05); ПТГ – 74,7 пг/мл (16,0-87,0); кальций ионизированный – 1,14 ммоль/л (1,12-1,32); фосфор – 1,16 ммоль/л (0,81-1,45).

В настоящее время пациентка жалоб не предъявляет. Никаких препаратов не принимает.

Наблюдение 2. Пациентка Т., 36 лет, поступила в х/о №1 ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Самара» 16.10.2019 г. в плановом порядке с жалобами на боли в костях, общую слабость, утомляемость. Считала себя больной с января 2019 года, когда впервые появились жалобы на боли в костях. Пациентка лечилась от остеохондроза, наблюдалась у уролога с диагнозом: «МКБ, хронический пиелонефрит, пиелозктазия справа»; у стоматолога по поводу кист челюсти (рис.2). От проводимого лечения улучшения не отмечала, боли в костях усиливались. Врачом-урологом обследована на кальций крови, после чего направлена к эндокринологу и хирургу эндокринологу.

При лабораторном исследовании кальций общий – 3,13 ммоль/л (2,1-2,25 ммоль/л); кальций ионизированный – 1,60 ммоль/л (1,03-1,23 ммоль/л), ПТГ – 1400,1 пг/мл (16-87 пг/мл) – повышен в 16 раз (!).

На УЗИ шеи в нижнем сегменте правой доли ЩЖ, за пределами железы – узловое образование овальной формы с четкими неровными контурами, размерами 26,4x12,8x19,2 мм. На МРТ органов шеи книзу и кпереди от правой доли ЩЖ, интимно примыкая к ней и к передне-латеральному контуру трахеи справа – образование неправильно-овальной формы с аксиальными размерами 21x12 мм, вертикальным размером 23 мм: t-г (аденома) ОЩЖ справа.

По данным денситометрии скелета: МПКТ в области поясничного отдела позвоночника, шейек обеих бедер, лучевой и локтевой костей резко снижена до уровня остеопороза.

17.10.2019 г. пациентка была взята на операцию с клиническим диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, симптомный, гиперкальциемическая форма. Аденома околощитовидной железы справа, *suspicio tumor*».



Рис. 2. КТ верхней челюсти пациентки Т, 36 лет. Крестом обозначена киста, размерами 9,27x7,24 мм.

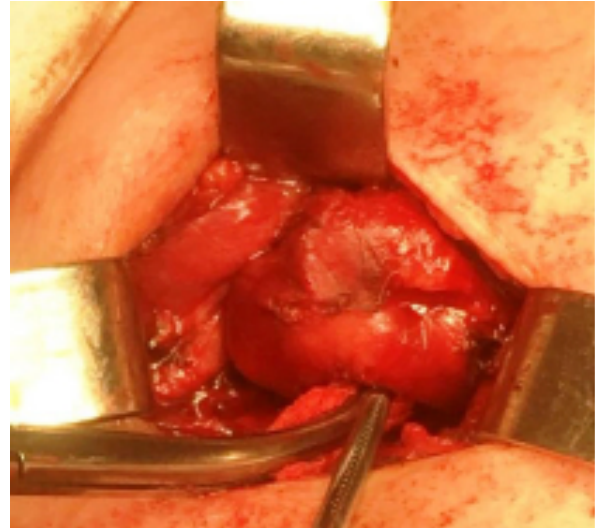
Во время операции сразу ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ обнаружена гигантская аденома ОЩЖ, размерами 3,0x1,2x1,6 см. Аденома не была спаяна с окружающими тканями, мягко-эластической консистенции, подвижная. Правая доля ЩЖ также мягко-эластической консистенции, без патологии. Произведено прецизионное удаление аденомы ОЩЖ (рис.3). При ревизии правого и левого околощитовидного пространства другой патологии не найдено.

На следующий день после операции уровень ПТГ – 155,0 пг/мл; ионизированного кальция – 1,07 ммоль/л. Послеоперационный период без особенностей. 21.10.2019 г., на 5 сутки после операции, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.

Патолого-анатомическое исследование: аденома из главных клеток трабекулярного строения, с полнокровными сосудами.

Послеоперационный период без особенностей. 16.04.2019 г. больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.

При динамическом наблюдении через 7 дней после операции (24.10.2019 г.) уровень ПТГ составил 52,2 пг/мл, кальция ионизированного – 1,02 ммоль/л. Через 1 месяц после операции ПТГ составил 64,2 пг/мл, кальций ионизированный – 1,08 ммоль/л, фосфор неорганический – 0,89 ммоль/л. Через 3 месяца ПТГ – 69,5 пг/мл, кальций общий – 2,47 ммоль/л, фосфор неорганический – 0,92 ммоль/л. Через 1 год 7 месяцев после операции (07.05.2021) – ПТГ – 6,81 пмоль/л (1,6-6,9), фосфор – 0,89 ммоль/л (0,74-1,52); кальций ионизированный – 1,08 ммоль/л (1,03-1,23). Через 2 года, 2 мес. (21.12.2021) – ПТГ – 7,1 пмоль/л; кальций ионизированный – 1,13 ммоль/л.



А



Б

Рис. 3. Удаленная аденома ОЩЖ (А - этап выделения аденомы, Б - вид аденомы после удаления).

В настоящее время пациентка жалоб не предъявляет. Никаких препаратов не принимает.

Рак является редким заболеванием ОЩЖ. Возможности диагностики рака ОЩЖ на дооперационном этапе резко ограничены. При постановке диагноза необходимо ориентироваться на сочетание следующих клинико-лабораторных признаков, указанных в клинических рекомендациях: 1) повышения общего/альбумин-скорректированного кальция более 3 ммоль/л и одного из продольных размеров образования ОЩЖ более 3 см; 2) повышение уровня ионизированного кальция крови более 1,6-1,7 ммоль/л; 3) наличие симптома «масс-эффекта» при отсутствии дру-

гих объемных образований и операций в области шеи в анамнезе. При наличии вышеперечисленных признаков рака ОЩЖ необходимо выполнять удаление опухоли единым блоком с прилежащей долей щитовидной железы. Однако, решение об объеме оперативного вмешательства во многом зависит от операционной находки и опыта оперирующего хирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подозрении на рак ОЩЖ опухоль должна удаляться вместе с прилежащей долей щитовидной железы «единым блоком». Однако достоверная верификация диагноза возможна только при окончательном патологоанатомическом исследовании. В связи с этим, при отсутствии макроскопических признаков злокачественности, возможно удаление только патологически измененной ОЩЖ. Тактика дальнейшего наблюдения и лечения определяется после патологоанатомического исследования, заключения морфолога и уровне паратгормона и кальция в крови.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/pervichnyy_giperparatireoz.pdf. Ссылка активна на 15.03.2022.
2. Мокрышева Н. Г., Мирная С. С., Добрева Е. А., Маганева И. С., Ковалева Е. В., Крупинова Ю. А., Крюкова И. В., Тевосян Л. Х., Лукьянов С. В., Маркина Н. В., Бондарь И. А., Подпругина Н. Г., Игнатъева И. А., Шабельникова О. Ю., Древал А. В., Анциферов М. Б., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы эндокринологии* 2019;65(50):300–310. doi:10.14341/probl10126
3. Walsh J, Gittoes N, Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016; 5(5): G9–G11. doi:10.1530/EC-16-0055
4. Sudhaker D. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(6):773–80. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
5. Слащук К. Ю., Дегтярев М. В., Румянцев П. О., Трошина Е. А., Мельниченко Г. А. Методы визуализации околощитовидных желез при

первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. *Эндокринная хирургия* 2019;13(4):153–74. doi: 10.14341/serg12241.

6. Cheung K., Wang T. S., Farrokhyar F., Roman S. A., Sosa J. A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):77–83. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5

7. Baj J., Sitarz R., Łokaj M., Forma A., Czezelewski M., Maani A., Garruti G. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. *Molecules* 2020;25(7):1724. doi: 10.3390/molecules25071724.

8. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(3):163–169. doi:10.14341/probl9399

9. Wilhelm S. M., Wang T. S., Ruan D. T., Lee J. A., Asa S. L., Duh Q. Y., Doherty G. M., Herrera M. F., Pasiaka J. L., Perrier N. D., Silverberg S. J., Solórzano C. C., Sturgeon C., Tublin M. E., Udelsman R., Carty S. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959–68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.

10. Макаров И. В., Жиров В. В., Колсанов А. В., Галкин Р. А., Сидоров А. Ю. 3D-моделирование как метод топической диагностики в хирургическом лечении гиперпаратиреоза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1(65):81–83. doi: 10.17816/brmma13052

REFERENCES

1. Primary hyperparathyroidism: clinical guidelines. 2020. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/pervichnyy_giperparatireoz.pdf. Accessed on 15.03.2022. (In Russ.)
2. Mokrysheva N. G., Mirnaya S. S., Dobрева E. A., Maganewa I. S., Kovaleva E. V., Krupinova J. A., Kryukova I. V., Tevosyan L. K., Lukyanov S. V., Markina N. V., Bondar I. A., Podprugina N. G., Ignatieva I. A., Shabelnikova O. Yu., Dreval A. V., Antsiferov M. B., Mel'nichenko G. A., Dedov I. I. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300–310. (In Russ.) doi: 10.14341/probl10126
3. Walsh J, Gittoes N, Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016. Sep; 5(5): G9–G11. doi:10.1530/EC-16-0055

4. Sudhaker D. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(6):773–80. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
5. Slashchuk K. Y., Degtyarev M. V., Rummyantsev P. O., Troshina E. A., Melnichenko G. A. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery*. 2019;13(4):153-174. (In Russ.) doi: 10.14341/serg12241
6. Cheung K., Wang T. S., Farrokhyar F., Roman S. A., Sosa J. A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):77–83. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5
7. Baj J., Sitarz R., Łokaj M., Forma A., Czezelewski M., Maani A., Garruti G. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. *Molecules* 2020;25(7):1724. doi: 10.3390/molecules25071724.
8. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problemy endokrinologii*. 2018;64(3):163-169. (In Russ). doi:10.14341/probl9399
9. Wilhelm S. M., Wang T. S., Ruan D. T., Lee J. A., Asa S. L., Duh Q. Y., Doherty G. M., Herrera M. F., Pasiaka J. L., Perrier N. D., Silverberg S. J., Solórzano C. C., Sturgeon C., Tublin M. E., Udelsman R., Carty S. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959–68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
10. Makarov I. V., Zhirov V. V., Kolsanov A. V., Galkin R. A., Sidorov A. Yu. 3D-modelling as a method of topical diagnostics in surgery of hyperparathyroidism. *Bulletin of Russian military medical Academy*. 2019;1(65):81-83. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17816/brmma13052>

УДК 616.447-002:616.71-021.3

МАНИФЕСТНАЯ КОСТНАЯ ФОРМА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Михайличенко В. Ю.¹, Федulichев П. Н.¹, Лобанов Г. В.², Керимов Э. Я.¹, Трофимов П. С.¹, Бутырский А. Г.¹, Самарин С. А.¹, Пучкина Г. А.¹

¹Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003 г. Донецк, пр.Ильича,16.

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии, e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, MD, Head of the department of General Surgery, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

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

Fedulichev P. N., <https://orcid.org/0000-0002-5492-0270>

Lobanov G. V., <https://orcid.org/0000-0001-7195-0984>

Kerimov E. Ya., <https://orcid.org/0000-0002-0140-1610>

Trofimov P. S., <https://orcid.org/0000-0003-0804-9549>

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

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

Puchkina G. A., <https://orcid.org/0000-0002-8882-8317>

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительный опыт эндокринной хирургии в патологии паращитовидных желез, остается ряд вопросов, связанных с поздней диагностикой первичного гиперпаратиреоза, особенно при нормокальциемическом варианте течения заболевания. В связи с этим следует уделять внимание травматолога-ортопедам при нетипичном течении заболевания, когда иногда диагноз удается установить с помощью гистологического исследования. Нами представлен клинический случай первичного гиперпаратиреоза, установленных в послеоперационном периоде и результат лечения, при хирургическом удалении аденомы паращитовидной железы и отсутствия лечения по причине отказа больного. В результате анализа литературных данных и собственных клинических наблюдений еще раз доказана эффективность хирургического лечения гиперпаратиреоза и восстановление стабильности металлокостных конструкций в послеоперационном периоде при патологических переломах.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, костная форма.

MANIFESTED BONE FORM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Mykhaylichenko V. Yu.¹, Fedulichev P. N.¹, Lobanov G. V.², Kerimov E. Ya.¹, Trofimov P. S.¹, Butyrsky A. G.¹,
Samarin S. A.¹, Puchkina G. A.¹

¹Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation.

²Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DPR

SUMMARY

Despite the considerable experience of endocrine surgery in the pathology of the parathyroid glands, however, there are still a number of issues related to the late diagnosis of primary hyperparathyroidism, especially in the normocalcemic variant of the course of the disease. In this regard, attention should be paid to the traumatologist-orthopedist with an atypical course of the disease, when sometimes the diagnosis can be established using a histological examination. We presented the clinical case of primary hyperparathyroidism, diagnosed in the postoperative period and the result of the treatment with surgical removal of parathyroid adenoma and lack of treatment due to patient refusal. As a result of the analysis of literature and our own clinical observations, the effectiveness of surgical treatment of hyperparathyroidism and the restoration of the stability of metal-bone structures in the postoperative period after pathological fractures were proven again.

Key words: primary hyperparathyroidism, bone form.

Вследствие асимптомности течения ПГПТ у большинства пациентов заболеваемость существенно зависит от изучаемости популяции. В связи с внедрением в последние десятилетия в развитых странах, особенно в Америке и Западной Европе автоматических анализаторов био-

химического состава крови, показатели общего кальция крови стали более доступными, и это привело к значительному выявлению случаев с бессимптомной гиперкальциемией [1]. В результате выявился неожиданный пик заболеваемости данной патологией, например, в США к 1974 году

он составил 129 случаев на 100 тысяч жителей в год. Соответственно возрос удельный вес мало- и бессимптомных форм с 18 до 52 % [2; 3].

ПГПТ – достаточно распространенное заболевание, занимающее третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы в структуре всей эндокринной патологии [4; 5]. Тем не менее в разных странах наблюдаются значительные колебания эпидемиологических данных в связи с отсутствием единых критериев диагностики и масштабных исследований. Распространённость ПГПТ в настоящее время колеблется от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения в разных странах [6; 7]; заболеваемость в Америке составляет 2-3 случая на 1000 лиц женского населения и 1 случая мужского. С возрастом заболеваемость увеличивается до 2% после 55 лет, у женщин это чаще всего связывают с наступлением менопаузы.

Наиболее частой причиной ПГПТ является солитарная аденома паращитовидной железы (ПЩЖ) – до 80% всех случаев, множественные аденомы – до 2-3% случаев, гиперплазия ПЩЖ – до 10% и менее 1% - рак ПЩЖ [8].

Патогенез ПГПТ объясняют либо абсолютным увеличением массы клеток, секретирующих паратгормон, что более характерно для опухолевого процесса, либо снижением чувствительности рецепторов ПЩЖ к уровню кальция крови, что объясняет развитие и наличие гиперплазии ткани ПЩЖ [9; 10].

Также наблюдается сочетание синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 и 2 типа и установленного ПГПТ в 5% случаев. Так, при синдроме МЭН-1 аденома ПЩЖ развивается во всех случаях и к 50- летнему возрасту достигает 100% [11]. При синдроме МЭН-2 закономерность не столь высока и составляет 10-20% от всех случаев [12].

Установлено влияние радиоактивного излучения на развитие болезни, причем имеется прямая связь между дозой облучения и отсутствие прямой связи с полом, возрастом пациента на момент облучения. Исследование проводилось на протя-

жении более 30 лет и охватывало более 2,5 тысяч пациентов [13]. Впервые это было установлено у лиц, подвергавшихся облучению в терапевтических целях с наличием акне в подростковом и юношеском возрасте [14].

До 75-80% от всех случаев ПГПТ проявляется в бессимптомной форме заболевания. Непонятно, это самостоятельное заболевание или фаза развития последующей болезни, хотя многие утверждают о возможности длительного неосложненного течения этой формы ПГПТ [15]. Только у 2-5% пациентов наблюдается истинно бессимптомное течение, у остальных при тщательном анкетировании можно выявить слабо выраженные неспецифические симптомы, такие как утомляемость, слабость, снижение работоспособности, анорексию, хотя чаще всего эти жалобы недооцениваются [16; 17].

При симптоматическом ГПТ проявления гораздо более многогранны и разносторонни, отражают поражение многих органов и систем, такие как нефролитиаз, ЖКБ, язвенные поражения ЖКТ, системный остеопороз и другие расстройства. И, конечно, при многогранности клиники ПГПТ чрезвычайно актуальна правильная первичная диагностика и трактовка симптомокомплекса у специалистов различного профиля при обращении больного

Клинический случай. Пациент П., 28 лет, в июне 2018 г. поступает в отделение травматологии-ортопедии ГБУЗ РК СКБ СМП №6 с диагнозом: Патологический перелом костей в/3 левой голени со смещением отломков. На рентгенографии имеется деструкция большеберцовой кости. Травма неадекватная – среди полного здоровья при ходьбе почувствовал резкую боль, не смог дальше самостоятельно передвигаться. При открытой репозиции произведена операционная биопсия места перелома, патологии не обнаружено. Выполнена открытая репозиция перелома, металлоостеосинтез пластиной с угловой стабильностью. Заживление первичное. Переведен на амбулаторное лечение.

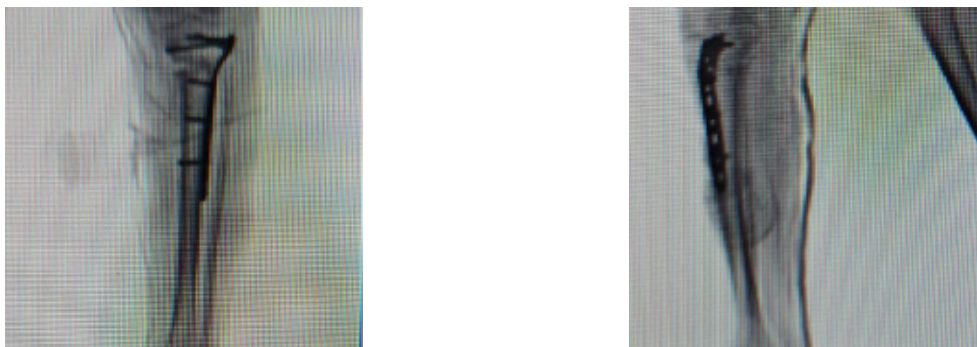


Рис. 1. Рентгенограммы голени в 2 проекциях после репозиции и металлоостеосинтеза.

В феврале 2019 года поступает с несращением перелома, излом металлоконструкции (пластины). Произведено удаление металлоконструкции (сломанной пластины и винтов), внеочаговый чрезкостный компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова с костной аутопластикой из крыла левой подвздошной кости (рис.2). На операции кость ма-

лоструктурна, легко ломается не только любым инструментом, но и пальцами. Аутогтрансплантат взят с лёгкостью, представляет собой образование, мало похожее на кость, легко мнётся. Пациент направлен к эндокринологу на обследование с подозрением на патологию ПЩЖ. Был выставлен диагноз ПГПТ, начато лечение, перелом консолидировался.

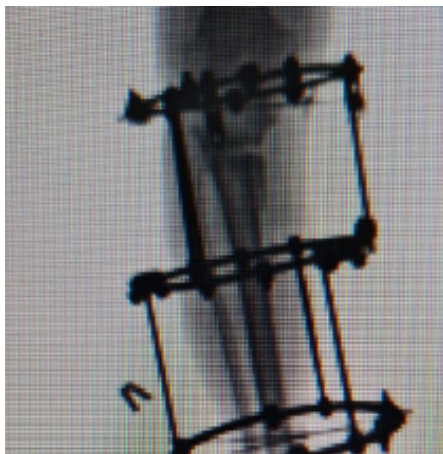


Рис. 2. Состояние голени после наложения аппарата Илизарова.

В 2020 году пациент проходит лечение в 1-й Краевой больнице им. Очаповского (Краснодар) по поводу патологического перелома 9-го грудного позвонка, который возник при неудачном повороте пациента в кровати. Выполнена операция транспедикулярная фиксация на уровне Th8-10. Через 2 месяца патологический перелом 8 позвонка, нестабильность винтов на уровне D8. Оперируется повторно, конструкцию увеличивают с Th7 по Th10 (Рис. 3).

У пациента с началом активизации появляются боли в левом тазобедренном суставе. Вначале их связывают с патологией позвоночника. В июне 2021 года выполняется рентгенография, при которой обнаруживают асептический некроз головки левой бедренной кости, протрузионный коксартроз. В августе 2021 г выполняется тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава с аутопластикой дна вертлужной впадины головкой бедра и применением укрепляющего кольца Мюллера. Попытка взять костную пластику из крыла левой подвздошной кости безуспешна. Локально при установке протеза имеется выраженный остеопороз.

Отказывался от дальнейшего от хирургического и медикаментозного лечения.

Тот же больной через полгода поступил в клинику с диагнозом асептический некроз головки правого бедра, выполнено эндопротезирование сустава (рис.4). Несмотря на гладкое течение послеоперационного периода, через месяц поле опе-

рации установлено нестабильность эндопротеза за счет расшатывания вертлужного компонента. Взята трепан-биопсия подвздошной кости, установлен ПГПТ.

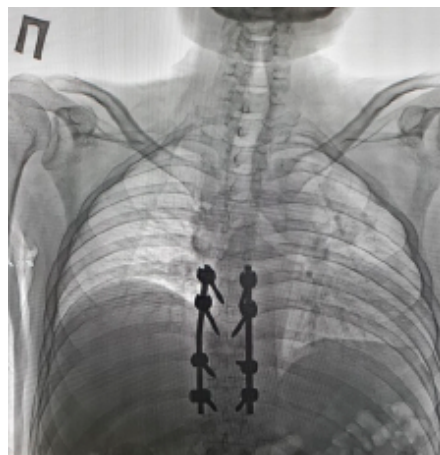


Рис. 3. Рентгенограмма позвоночника после стабилизации Th7-Th10.

При УЗИ и КТ обнаружена аденома ПЩЖ справа у нижнего полюса щитовидной железы (рис. 5), паратгормон 21,5 пг/л (референсное значение 1,7-6,4), ионизированный кальций 1,39 ммоль/л (референсное значение 1,18-1,32), общий кальций 2,63 ммоль/л (референсное значение 2,15-2,57), фосфор 1,2 ммоль/л (референсное значение 0,9-1,32), кальцитонин менее 2 (референсное значение менее 5). Выполнено удаление



Рис. 4. Рентгенограмма после эндопротезирования левого тазобедренного сустава.

аденомы ПЩЖ, паратгормон после операции 2,1 пмоль/л (референсное значение 1,45-10,41), кальций ионизированный 1,14 ммоль/л (референсное значение 1,03-1,23). Гистологическое исследование – аденома ПЩЖ.

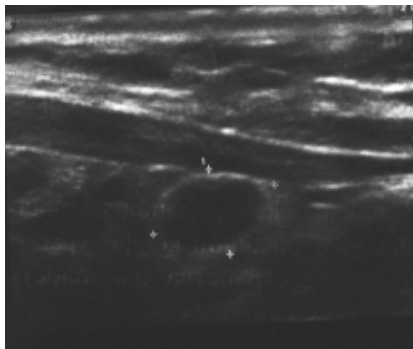


Рис. 5. В области нижнего полюса правой ПЩЖ определяется круглое гипоэхогенное образование с четкими ровными контурами размерами 0,6х1 см (лимфоузел? аденома ПЩЖ) со смешанным кровотоком.

В течении 2-х месяцев произошла стабилизация вертлужного комплекса, больной полностью физически реабилитирован.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество работ ПГПТ, необходимо помнить, что костная форма может приводить к ряду патологических изменений со стороны костного аппарата, а неэффективность лечения должна настораживать травматологов-ортопедов в плане проявлении ПГПТ. Адекватное хирургическое лечение позволяет ликвидировать нарушение консолидации костных структур и приводит к выздоровлению пациента; отказ от лечения, к сожалению, приводит к инвалидности пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bilezikian J. P., Potts J. T. Jr., Fuleihan Gel-H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M., Rastad J., Silverberg S.J., Udelsman R., Wells S. A. Jr. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17(2):2–11. doi: 10.1210/jc.2002-021370
2. Wermers R. A., Khosla S., Atkinson E. J., Achenbach S. J., Oberg A. L., Grant C. S., Melton L. J. 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21(1):171-177. doi: 10.1359/JBMR.050910
3. Melton L. J. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. *Ann. Int. Med.* 1997;126(6): 433–440. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003
4. Morris A. D., Boyle D. I., MacAlpine R., Emslie-Smith A., Jung R.T., Newton R. W., MacDonald T. M. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. *Br. Med. J.* 1997;315:524–528. doi: 10.1136/bmj.315.7107.524
5. Flynn R. W., Macdonald T. M., Jung R. T., Morris A. D., Leese G. P. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:2159-2164. doi: 10.1210/jc.2005-1833
6. Yu N., Donnan P. T., Murphy M. J., Leese G. P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *J. Clin. Endocrin.* 2009;71:485-493. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
7. Bhansali A., Masoodi S. R., Reddy K. S., Behera A., das Radotra B., Mittal B. R., Katariya R. N., Dash R. J. Primary hyperparathyroidism in North India: a description of 52 cases. *Annals of Saudi Medicine.* 2005;25:29–35. doi: 10.5144/0256-4947.2005.29
8. Kaplan E. L., Yashiro T., Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann. Surg.* 1992;215(4):300–317. doi: 10.1097/00000658-199204000-00002.
9. Khan A., Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *Canad. Med. Assoc. J.* 2000;163(2):184–187.
10. Trump D., Farren B., Wooding C., Pang J. T., Besser G. M., Buchanan K. D., Edwards C. R., Heath

D. A., Jackson C. E., Jansen S., Lips K., Monson J. P., O'Halloran D., Sampson J., Shalet S. M., Wheeler M. H., Zink A., Thakker R. V. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q. J. Med.* 1996;89:653–669.

11. Beers M. H., Berkow R. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. West Point, PA: Merck & Co Inc. 1999.

12. Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., Bilezikian J. P., Beck-Peccoz P., Bordi C., Conte-Devolx B., Falchetti A., Gheri R.G., Libroia A., Lips C. J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B. A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R.V., Thompson N. W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S. A. Jr., Marx S. J. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:5658–5681. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070

13. Schneider A. B., Gierlowski T. C., Shore-Freedman E., Stovall M., Ron E., Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:254–257. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829622

14. Ippolito G., Palazzo F.F., Sebag F., Henry J.F. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007;142(6):819–822. doi: 10.1016/j.surg.2007.08.010.

15. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49–54. doi: 10.4158/EP.11.1.49.

16. Burney R. E., Jones K. R., Christy B., Thompson N. W. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery.* 1999;125:608–614.

17. Talpos G. B., Bone H. G. 3rd., Kleerekoper M., Phillips E. R., Alam M., Honasoge M., Divine G. W., Rao D. S. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery.* 2000;128:1013–1020.

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРЫМУ

Безруков О. Ф.¹, Зима Д. В.¹, Михайличенко В. Ю.², Хабаров О. Р.³, Самарин С. А.²

¹Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295007, бул. Ленина 5/7, Симферополь, Россия;

²Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия;

³ГБУЗ С «ГБ №1 имени Н.И. Пирогова», 299011, ул. Адмирала Октябрьского, 19, Севастополь.

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, Professor of the department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

Bezrukov O. F., <https://orcid.org/0000-0002-0161-8959>

Zima D. V., <https://orcid.org/0000-0003-47732-0311>

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

Khabarov O. R., <http://orcid.org/0000-0001-7795-5882>

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

РЕЗЮМЕ

В статье анализируется историческое образование хирургического общества, занимающееся хирургическим лечением патологии щитовидной железы, начиная с 40-х годов и заканчивая нынешним временем. Следует отметить, что Крым является эндемическим йоддефицитным районом, большое количество виноградников с применением химических реагентов в основе которых медь, также способствует развитию болезней щитовидной железы. В статье описаны становление органосохраняющих методов операций на щитовидной железе и современные взгляды, и технику выполнения. На данный момент времени в Крыму все оперативные вмешательства проводятся соответственно международным стандартам, используются современные исследования с целью диагностики патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, хирургическое лечение, история, Крым.

EVOLUTION OF VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND SURGICAL TREATMENT OF THYROID PATHOLOGY IN THE CRIMEA

Bezrukov O. F.¹, Zima D. V.¹, Mikhailichenko V. Yu.², Khabarov O. R.³, Samarin S. A.²

¹St. Luke Clinical Medical Multidisciplinary Center of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation;

²Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation;

³N. Pirogov Hospital No.1, Sevastopol

SUMMARY

The article analyzes the historical formation of the surgical society involved in the surgical treatment of thyroid pathology, starting from the 40s and ending with the present. It should be noted that the Crimea is an endemic iodine-deficient area, a large number of vineyards with the use of chemical reagents based on copper also contributes to the development of thyroid diseases. The article describes the formation of organ-preserving methods of operations on the thyroid gland and modern views and techniques. At this point in time in the Crimea, all surgical interventions are carried out in accordance with international standards, modern research is used to diagnose the pathology of the thyroid gland.

Key words: thyroid gland, surgical treatment, history, Crimea.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены во всем мире. Основным стрессовым фактором является дефицит йода. Если физиологическая потребность в йоде в конкретной популяции не удовлетворяется, развивается гипотиреоз, проявляющийся развитием зоба, задержкой умственного развития, возрастанием перинатальной и младенческой смертности, учаще-

нием врожденных аномалий. Всю группу этой патологии объединяет понятие «йоддефицитные заболевания». В то же время деятельность человека привела к резкому изменению биогеохимического цикла йода в биосфере. Зоб может наблюдаться в большой группе компактно проживающего населения и не зависеть от дефицита йода или не только от него, поэтому важно установление стру-

могенного фактора: природного, техногенного или антропогенного. Имеются данные о коррелятивной зависимости между распространённостью зоба и уровнем содержания в окружающей среде фтора, брома, кальция, марганца, кобальта, стронция, цинка, молибдена, хрома, меди, ртути.

Зоб в Крыму – яркий пример зобной эндемии. В первую очередь это связано с недостатком йода в среде обитания. Источником йода являются моря и океаны, откуда он поступает в воздух, а затем, с атмосферными осадками, в почву и грунтовые воды. Важным источником йода могут являться глубоко лежащие водные пласты, оставшиеся после древних морей. Несмотря на то, что Крым окружён морем, полуостров относится к зоне йодной недостаточности, причиной которой является специфика геологического, гидрологического и микроклиматического положения полуострова. Содержание йода в питьевых водах Крыма колеблется от 0 до 10 мкг/л. Очевидно, что низкое содержание йода в пресных водах, отсутствие полноценных рек и использование артезианских скважин обуславливают наличие йодной недостаточности в Крыму.

Именно на причины возникновения патологии ЩЖ в Крыму и было обращено основное внимание исследователей в 20-м веке.

О случаях зобной болезни в Крымской области впервые сообщают Н. Ф. Лежнёв [1] и М. Б. Матусов (1940) [2]. Следует отметить, что диссертационная работа доктора Н. Ф. Лежнева стала первым значимым, но забытым на 100 лет трудом, отражающим вклад российских хирургов в хирургию ЩЖ в России.

В начале 50-х годов прошлого века при изучении отчётной документации впервые была установлена неравномерность появления патологии ЩЖ в различных районах Крыма. В работах Е. В. Альбовой [3-5] впервые высказано предположение о наличии зобной эндемии в Крыму, связанной с дефицитом йода в окружающей среде.

Значительным вкладом в понимание патогенеза патологии ЩЖ явилась работа Р. Г. Колесниковой [6]. Было обследовано 140425 человек, проживающих в различных районах Крымской области, составлена карты распространения зобной болезни в Крыму и йодная карта Крыма, указывающая на почти полное совпадение районов, эндемичных по зобу, с районами, бедными йодом. К таким районам отнесена горно-предгорная зона. В тоже время отмечено, что в районах, где имеется достаточное количество йода в воде (приморско-равнинный Крым), патология ЩЖ встречалась реже. Подтверждено, что зобная эндемия является следствием йодной недостаточности в питьевых водах, что зависит от рельефа местности, наличия карста, характером почв, ме-

теорологическими условиями. В работе отмечено, что клиника всех форм зобной болезни характеризуется нарушением со стороны сердечно-сосудистой, нервной, кроветворной и других систем организма.

Значительные изменения гомеостаза, проявляющиеся патологией практически всех систем организма, нашли отражение в диссертационных работах профессора, заведующей кафедрой терапии К. Ф. Селивановой [7; 8].

Дальнейшее развитие патогенетических проблем возникновения и течения патологии ЩЖ отражены в диссертационной работе О. Ф. Безрукова [9-11]. В ней изучена содержание йода и микроэлементов в окружающей среде. Отмечено, что одним из основных факторов, негативно воздействующих на экологическую среду Крымского полуострова, являются выбросы в атмосферу загрязняющих веществ, накопление рудных металлов и пестицидов. Выявлено превышение предельно допустимых концентраций меди, цинка, пестицидов в достаточно большом количестве проб почв. Был сделан вывод, что проживание в неблагоприятных экологических условиях резко повышает опасность возникновения патологии ЩЖ. Т.е. доказано, что антропогенное загрязнение выступает как детерминант среды среди различных факторов риска развития зоба. В работе применены методы математической статистики, используемые в геохимических исследованиях, методы геоинформационного моделирования, выполнено зонирование автоматическим программным комплексом Spatial Analyst ArcGIS, позволяющее проведение различных статистических исследований поверхностей по количественным значениям пикселей. Так, при помощи данной программы был выполнен математический расчет площади полуострова, относящейся к зоне с недостаточным содержанием йода в почве (менее 5 мг/кг), что составляет 65% территории Крыма, составлена карта концентрации йода в почвах Крыма, выведена зависимость между содержанием йода и распространённостью эндемического зоба. Выведена корреляционная зависимость между содержанием микроэлементов и болезням ЩЖ. Особенно интересные данные получены при сопоставлении содержания в почве кальция и меди с уровнем заболеваемости. Отмечено, что недостаток содержания йода более специфичен для инициации узлового зоба, в то время как повышенное содержание кальция, по всей видимости, является менее специфичным фактором, который влияет на весь комплекс заболеваний эндокринной системы. Имеется прямая статистически значимая положительная корреляция Спирмена заболеваемости узловым зобом с содержанием меди ($R_s=+0.611$, $p=0.002$), что важно для Крыма. Отмечено повышение уровня заболеваемости уз-

ловым зобом больше в местности активного виноградарства, при котором применяются препараты меди. В работе подтверждено изменение биохимических показателей крови у больных с заболеваниями ЩЖ.

Кроме патогенетического направления работа имеет и чисто практическое приложение: рассмотрены вопросы йодной профилактики с использованием морских водорослей, обобщена оптимизация лечебной тактики при операциях на ЩЖ с особенностями предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода.

Впервые в Крыму операции на ЩЖ проводились в 50-е годы на базе областной больницы им. Н. А. Семашко. Следует отметить, что пионером в этой области был профессор Царенко П. П. [12], заведующий кафедрой факультетской хирургии Крымского медицинского института (рис.1). Память профессора Царенко П. П. увековечена мемориальной доской на здании хирургического корпуса Республиканской больницы.



Рис.1. Профессор Царенко П. П.

В 60-80 годы центр хирургии ЩЖ переместился в 7-ю клиническую больницу гор. Симферополя. Работу возглавил профессор В. П. Фесенко (рис.2), заведующий кафедрой общей хирургии Крымского медицинского института. Кандидатская диссертация Виктора Павловича [13-15] была посвящена состоянию гемодинамики у больных, оперированных на ЩЖ. Именно в хирургическом отделении 7-й больницы был воспитан коллектив хирургов, активно оперирующих на ЩЖ. Следует вспомнить доктора мед. наук Бабалича А. К., канд. мед. наук Клишевича И. Б., заведующего отделением Шулькина С. Л. За год в отделении оперировалось более 500 человек. Преимущественно проводились субтотальные и экономные резекции ЩЖ.

Большую практическую помощь, в это время, хирургам оказали морфологи Прокопенко Т. И., Филоненко Т. Г., интерпретирующие гистологические заключения операционного материала.

Вторым центром хирургии ЩЖ была Симферопольская центральная районная больница, кафедра хирургии в которой возглавлял профессор Сегалов В. М. [15; 16]. Объем оперативных вмешательств соответствовал стандартам, принятым в эти годы: экономные резекции, не предусматривающие выделение возвратных нервов.



Рис. 2. Профессор В. П. Фесенко и О. Ф. Безруков, 1982 г.

Прогрессу в развитии хирургии ЩЖ способствовали как конференции, проводимые на республиканском уровне под руководством главного эндокринолога Дунаевой Д. Д., так и контакты с коллегами из центров эндокринной хирургии Киева, С.-Петербурга, Москвы. Немаловажную роль в становлении современных взглядов на хирургическую эндокринологию и особенно на хирургию ЩЖ сыграли Калининские чтения, ежегодно проводимые в последние 20 лет.

В настоящее время в Крыму сложилось несколько центров хирургии ЩЖ: Республиканская больница им. Н. А. Семашко (врач Шубта Ю. Б.), Республиканский онкодиспансер, клиника «Генезис» (врач Дубовенко В. В.), 1-я городская больница г. Севастополя (врач Хабаров О. Р.) [17-19].

Однако основная оперативная нагрузка в лечении заболеваний ЩЖ в последние 15 лет ложится на Клинический многопрофильный медицинский центр Святителя Луки, являющийся подразделением Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. В год здесь оперируется более 200 человек с патологией ЩЖ. Ведущими хирургами является профессор Безруков О. Ф., профессор Михайличенко В. Ю., доцент Керимов Э. Я., врач Зима Д. В. Врач Зима Д. В. проводит работу, посвященную диагностике рака ЩЖ [18; 20]. В клинике проводится активная научная работа по разработке новых методов диагностики рака ЩЖ.

Все оперативные вмешательства проводятся соответственно международным стандартам, используются современные исследования с целью диагностики патологии ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лежнёв Н. Ф. Зоб в России. Дисс. ... д-ра медицины, 1904. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003722040>. Ссылка активна на 20.07.2022.
2. Матусов М. Б. Материалы к вопросу об эндемическом зобе в Крыму. Дис. ... док. мед. наук, 1940.
3. Альбова Е. В. Об очаге эндемического увеличения щитовидной железы в Крымской области. Тезисы докл. Научной Сессии Крымского мед. ин-та. Симферополь, 1956: 175.
4. Альбова Е. В. К вопросу о йоде вод Крыма. Труды Крымского мед. института. Симферополь. 1957;18:218-223.
5. Альбова Е. В. Об очаге эндемического увеличения щитовидной железы в Крымской области. Сборник работ Крымской обл. клинич. больницы. Симферополь. 1957:179-184.
6. Колесникова Р. Г. Материалы к изучению эндемической зобной болезни в Крымской области: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Симферополь; 1974. Доступно по <https://search.rsl.ru/ru/record/01007403894>. Ссылка активна на 20.07.2022.
7. Селиванова К. Ф. Электрофоретические исследования белковых фракций сыворотки крови при тиреотоксикозе и некоторых методах его лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Днепрпетровск; 1964. Доступно по <https://search.rsl.ru/ru/record/01008403321>. Ссылка активна на 20.07.2022.
8. Селиванова К. Ф. Некоторые клинико-биохимические аспекты патологии щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Симферополь. 1973. Доступно по <https://search.rsl.ru/ru/record/01007438949>. Ссылка активна на 20.07.2022.
9. Безруков О. Ф., Пикалюк В. С. Щитовидно-паращитовидный комплекс (анатомо-физиологический очерк). Пособие для студентов, интернов, врачей. Симферополь. 2011.
10. Безруков О. Ф. Операции на щитовидной железе: задачи и нерешённые проблемы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015;174(1):73-74. doi:10.24884/0042-4625-2015-174-1-73-74
11. Безруков О. Ф., Ильченко Ф. Н., Аблаев Э. Э., Зима Д. В. Геохимические факторы зобобразования. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20:23-27.
12. Царенко П. П. О некоторых деталях оперативной техники и ведения послеоперационного периода при субтотальных тиреоидэктомиях. Сборник работ Крымской обл. клинической больницы. Симферополь. 1957:185-190.
13. Фесенко В. П. Состояние гемодинамики по некоторым показателям у больных с оперативными вмешательствами на щитовидной железе: Автореф. дис. ... канд. мед. н. Харьков; 1962. Доступно по https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006284441/. Ссылка активна на 20.07.2022.
14. Фесенко В. П. Актуальные вопросы хирургического лечения зоба: Дис. ... доктора мед. н. Москва; 1981.
15. Фесенко В. П., Сегалов В. М. Клинико-анатомическая характеристика и хирургическое лечение зоба в Крыму. Материалы XXX научной сессии (Крыммединститут). Вопросы мед. теории, клинической практики и курортного лечения. 1969;2:203-204.
16. Сегалов В. М. Клинические особенности и хирургическое лечение Крымской зобной эпидемии в свете отдалённых результатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков. 1964. Доступно по <https://search.rsl.ru/ru/record/01008393242>. Ссылка активна на 20.07.2022.
17. Безруков О. Ф., Хабаров О. Р. Болезни щитовидно-паращитовидного комплекса. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2015.
18. Хабаров О. Р. Безруков О. Ф., Зима Д. В. Рак щитовидной железы у лиц пожилого и старческого возраста. Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии (V11 межрегиональная научно-практическая гериатрическая конференция). Ставрополь-Симферополь. 2016;15-26:248-250.
19. Бутырский А. Г., Михайличенко В. Ю., Шубта Ю. Б., Дубовенко В. В., Астапенко В. П., Хожирахимов М. Х., Сердюкова А. С. Морфологическая диагностика у больных с предоперационными результатами тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3-2):52-59.
20. Зима Д. В., Безруков О. Ф., Зяблицкая Е. Ю., Макалиш Т. П., Голубинская Е. П., Максимова П. Е. Поиск маркёров молекулярной диагностики для оптимизации хирургической тактики при заболеваниях щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(3):14-20. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-3-14-20

REFERENCES

1. Lezhnyov N. F. Goiter in Russia [dissertation]. 1904. Available at <https://search.rsl.ru/ru/record/01003722040>. Accessed on 20.07.2022.

2. Matusov M. B. Materials on the issue of endemic goiter in the Crimea [dissertation]. 1940.
3. Albova E. V. On the focus of endemic enlargement of the thyroid gland in the Crimean region. Abstracts of Scientific Session of the Crimean medical institute. Simferopol. 1956; 175.
4. Albova E. V. On the issue of iodine in waters of the Crimea. Scientific Works of the Crimean Medical Institute. Simferopol. 1957;18:218-223.
5. Albova E. V. About the focus of endemic enlargement of thyroid in the Crimean region. Works Collection of the Crimean region. clinical hospital. Simferopol. 1957:179-184.
6. Kolesnikova R. G. Materials for the study of endemic goiter in the Crimean region: Abstract dis. ... Cand. Med. Sc. Simferopol; 1974. Available at <https://search.rsl.ru/ru/record/01007403894>. Accessed on 20.07.2022.
7. Selivanova K. F. Electrophoretic studies of protein fractions of blood serum in thyrotoxicosis and some methods of its treatment: Abstract dis. ... Cand. Med Sc. Dnepropetrovsk; 1964. Available at <https://search.rsl.ru/ru/record/01008403321>. Accessed is active on 20.07.2022.
8. Selivanova K. F. Some clinical and biochemical aspects of thyroid pathology: Abstract dis. ... Dr Med. Sc. Simferopol; 1973. Available at <https://search.rsl.ru/ru/record/01007438949>. Accessed on 20.07.2022.
9. Bezrukov O. F., Pikalyuk V. S. Thyroid-parathyroid complex (anatomical and physiological essay): Handbook for students, interns, doctors. Simferopol. 2011.
10. Bezrukov O. F. Operations on the thyroid gland: tasks and unresolved problems. Grekov's Bulletin of Surgery. 2015;174(1):73-74. doi:10.24884/0042-4625-2015-174-1-73-74
11. Bezrukov O. F., Ilchenko F. N., Ablaev E. E., Zima D. V. Geochemical factors of goiter formation. Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2017;20:23-27.
12. Tsarenko P. P. On some details of the surgical technique and management of the postoperative period in subtotal thyroidectomy. Works Collection of the Crimean region. clinical hospital. Simferopol. 1957:185-190.
13. Fesenko V. P. The hemodynamics condition on some indicators in patients with surgical interventions on the thyroid: Abstract dis. ... Cand. Med. Sc. Kharkov; 1962. Available at https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006284441/. Accessed on 20.07.2022.
14. Fesenko V. P. Actual issues of goiter surgery: Dis. Dr Med. Sc. Moscow; 1981.
15. Fesenko V. P., Segalov V. M. Clinical and anatomical characteristics and surgical treatment of goiter in the Crimea. Materials of XXX scientific session (Crimean Institute). Medical questions of theory, clinical practice and resort treatment. 1969;2:203-204.
16. Segalov V. M. Clinical features and surgical treatment of the Crimean goiter epidemic in the light of long-term results: Abstract dis. ... Cand. Med. Sc. Kharkov; 1964. Available at <https://search.rsl.ru/ru/record/01008393242>. Accessed on 20.07.2022.
17. Bezrukov O. F., Khabarov O. R. Diseases of the thyroid-parathyroid complex. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2015.
18. Khabarov O. R., Bezrukov O. F., Zima D. V. Thyroid cancer in the elderly and senile. Actual issues of modern medicine and geriatrics (VII interregional scientific and practical geriatric conference). Stavropol-Simferopol. 2016;15-26:248-250.
19. Butyrsky A. G., Mikhailichenko V. Yu., Shubta Yu. B., Dubovenko V. V., Astapenko V. P., Khozhirakhimov M. Kh., Serdyukova A. S. Morphological diagnosis in patients with preoperative results of fine needle aspiration biopsy. Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2017;20(3-2):52-59.
20. Zima D. V., Bezrukov O. F., Zyablitskaya E. Yu., Makalish T. P., Golubinskaya E. P., Maksimova P. E. Search for molecular diagnostic markers to optimize surgical tactics in thyroid diseases. Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2020;23(3):14-20. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-3-14-20

УДК 611:61(9)

ВЫДАЮЩИЙСЯ АНАТОМ И ХИРУРГ ДЖУЛИО ЧЕЗАРЕ АРАНЦИО (1530–1589)

Фоминых Т. А., Куцевол Б. Л., Саенко А. Г., Грицкевич О. Ю.

Кафедра судебной медицины, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь

Для корреспонденции: Фоминых Татьяна Аркадьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой судебной медицины Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: tanusha.ark@gmail.com

For correspondence: Tatyana. A Fominykh., MD, Professor, Head of the department of forensic medicine, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: tanusha.ark@gmail.com

Information about authors:

Fominykh T. A., <http://orcid.org/0000-0001-6572-2387>

Kutsevol B. L., <http://orcid.org/0000-0003-4415-9083>

Saenko A. G., <https://orcid.org/0000-0003-0987-919X>

Gritskevich O. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0312-9972>

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена биографии выдающегося анатома и хирурга 16 века Джулио Чезаре Аранцио (Аранция). Будущий ученый родился в Болонье и с юных лет увлекался медициной, будучи племянником довольно известного хирурга и личного врача Папы Юлия III Бартоломео Магги. Кроме того, став студентом университета в Падуе, Аранций увлекся наукой, и первые свои анатомические открытия Джулио Чезаре совершил еще в студенческие годы. Из открытий, совершенных Аранцием, наиболее известны и значимы такие структуры, как: гиппокамп, артериальный и венозный протоки, венозная связка, названная его именем, и щель венозной связки, мышца, поднимающая верхнее веко (также названная в его честь Аранциевой), узелки полулунных заслонок аортального клапана (соответственно Аранциевы узелки), собственный разгибатель указательного пальца, клюво-плечевая мышца. Аранций также изучал плаценту, полости и перегородки сердца, и впервые описал овальное отверстие (fossa ovalis). Он, вопреки взглядам медиков того времени, придавал первостепенное значение анатомии в медицинском образовании, и именно он впервые организовал отдельную кафедру анатомии. Параллельно с преподаванием анатомии, Аранций успешно практиковал в качестве хирурга, и служил профессором анатомии и хирургии в Болонском университете. Заслуги Джулио Чезаре Аранцио перед наукой неоценимы, особое значение имеет его вклад в нейроанатомию, акушерство и даже пластическую хирургию.

Ключевые слова: Джулио Чезаре Аранцио, Аранций, история анатомии, гиппокамп.

OUTSTANDING ANATOM AND SURGEON GIULIO CESARE ARANZIO (1530-1589)

Fominykh T. A., Kutsevol B. L., Saenko A. G., Gritskevich O. Yu.

Institution «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the biography of the outstanding anatomist and surgeon of the 16th century, Giulio Cesare Aranzio. The future scientist was born in Bologna and from a young age was fond of medicine, being the nephew of the rather famous surgeon and personal physician of Pope Julius III Bartolomeo Maggi. In addition, becoming a student at the University of Padua, Aranzio became interested in science, and Giulio Cesare made his first anatomical discoveries during his student years. Of the discoveries in anatomy made by Arantius, the most famous and significant structures are: the hippocampus, the arterial and venous ducts, the venous ligament named after him, and the fissure of the venous ligament, the muscle that lifts the upper eyelid (also named after him as Arantia muscle), nodules of the semilunar leaflets (cusps) of the aortic valve (respectively, Arantia nodules), proper extensor of the index finger, coracobrachial muscle. Arantius also studied the placenta, cavities and septa of the heart, and was the first to describe the fossa ovalis. He, contrary to the opinions of the doctors of that time, attached paramount importance to anatomy in medical education, and it was he who first organized a separate department of anatomy. In parallel with teaching anatomy, Arantius successfully practiced as a surgeon, and served as professor of anatomy and surgery at the University of Bologna. Giulio Cesare Aranzio's services to science are invaluable; his contribution to neuroanatomy, obstetrics and even plastic surgery is of particular importance.

Key words: Giulio Cesare Aranzio, history of anatomy, hippocampus.

Один из выдающихся морфологов 16 века, знаменитый итальянский анатом и хирург Джулио Чезаре Аранцио (Giulio Cesare Aranzio, Julius Caesar Arantius) или Аранций родился в

1530 г. в Болонье в семье Оттавиано ди Якопо и Марии Магги. В молодости он получил хорошее образование, хотя происходил из бедной семьи. Он учился под руководством своего дяди Барто-



Рис. 1. Портрет Джулио Чезаре Аранцио (1530–1589).

Предоставлен коллекцией Biblioteca Comunale dell'Archiginnasio, Болонья, Италия [1].

лемео Магги (1477–1552), выдающегося хирурга и одно время главного придворного врача Папы Юлия III (рис. 1) [1; 2].

Поступив в Падуанский университет, Аранций увлекся анатомией, став продолжателем идей основоположника научной анатомии, знаменитого Андреаса Везалия, преподававшего в этом университете в 1537–1543 гг. анатомию и хирургию. Вдохновенно и много работая на научном поприще, Аранций увековечил свое имя многими открытиями в анатомии. Он начал свой личный опыт анатомических вскрытий в Болонском университете во время своей студенческой жизни в анатомическом театре Арчигинназио, который сегодня хорошо известен как La Biblioteca dell'Archiginnasio. Он помогал своему дяде Бартоломео Магги в проведении вскрытий и стал его любимым учеником. Ещё в бытность студентом в 1548 г. Аранций описал мышцу, поднимающую верхнее веко (так называемую Аранциеву мышцу, идущую от клиновидной кости к хрящу верхнего века) [1; 3].

В возрасте 27 лет Аранций получил докторскую степень по медицине в Болонском университете и был избран профессором по анатомии и хирургии. В то время демонстрация анатомии в Болонском университете была основана на публичном вскрытии человеческого тела. Однако осуществлять такие мероприятия было непросто, так как не было отдельной кафедры анатомии. В 1570 году Аранций организовал разделение кафедр анатомии и хирургии, но занимал обе должности до своей смерти в 1589 году. Ученый добился выдающихся успехов как в анатомии, так

и в хирургии, получая самую высокую зарплату в университете и проводя успешную частную хирургическую практику. Он лечил членов аристократии и сената Болоньи и их семьи, и даже был личным врачом папы Григория XIII [1].

Так же, как и Везалию, ради установления истины Аранцию тоже приходилось вскрывать трупы, и наряду с другими – трупы беременных женщин. На основе их анатомирования Аранций описал развитие человеческого плода и показал, какова его связь с организмом матери. Он также исследовал функции плаценты (детского места). Конечно, итальянский анатом знал, что после рождения плода плацента вместе с оболочками и пуповиной выделяется из матки, но, по-видимому, он первый понял, что плацента – это орган, осуществляющий связь и обмен веществ между организмом матери и зародышем в период внутриутробного развития. О том, что она выполняет также гормональную и защитную функции, Аранций догадываться просто не мог. Он иллюстрировал анатомию плода, изучал сужение матки, препарировал трупы беременных со своими учениками [2; 4].

Кроме того, он открыл и описал артериальный проток – кровеносный сосуд, соединяющий легочной ствол плода с аортой. Этот проток после рождения быстро запусветает и редуцируется в фиброзный тяж. Но исторически сложилось так, что этот проток называют Боталловым протоком, что, в общем-то, несправедливо. Хотя еще за несколько столетий до изысканий упомянутых ученых, овальное отверстие и артериальный проток были описаны Галеном из Пергама [5; 6].

Но Аранций открыл и описал также другой венозный проток, представляющий собой часть пупочной вены. Это – кровеносный сосуд, соединяющий у плодов млекопитающих, в том числе и человека, левую ветвь воротной вены (т.е. вены, несущей кровь от всех органов желудочно-кишечного тракта и селезенки в печень) с нижней полой веной, которая несёт венозную кровь не в печень, а к правому предсердию. Он расположен в левой продольной борозде печени. Неудивительно, что этот проток не был открыт раньше, так как после рождения в течение 8 недель он облитерируется, т.е. зарастает, превращаясь в венозную связку. Она называется Аранциевой связкой и представляет собой соединительнотканый тяж, который образуется после рождения в результате запусветания упомянутого венозного протока на диафрагмальной поверхности печени. Справедливости ради следует указать, что венозный проток был описан Андреасом Везалием за 3 года до Аранция, однако в историю он вошел как Аранциев проток [6; 11].

Открытие эмбрионального протока позволяет нам с уверенностью сказать, что Аранцию при-

ходилось анатомировать человеческий плод до его рождения. Мы можем также допустить, что это был плод по современным меркам скорее недоношенный, а это значит, что его вес был менее 2500 г. Это говорит о мастерстве анатомической техники Аранция, который, изучая столь малый по размерам объект, сделал своё открытие. Ещё он описал гипертрофию миометрия (т.е. мышечного слоя матки) при беременности. Также одной из основных причин трудных родов Аранций видел в патологии женского таза и был, безусловно, прав [1].

В его книге «Анатомические наблюдения» («Anatomicarum observationum liber»), изданной в 1564 г. имеется описание малого круга кровообращения, доказательства непроницаемости перегородки между обеими половинами сердца, описан Аммонов рог и другие, уже упомянутые, анатомические образования. Ученый, изучая полости сердца и магистральные сосуды, согласился с мнением Реальдо Коломбо касательно того, что кровь циркулировала из правой части сердца в левую. Он также описал овальное отверстие (fossa ovalis) и узелки полулунных заслонок клапанов аорты (известные теперь как Аранциевы узелки), расположенные на середине свободных краёв аортальных клапанов и создающие герметичность при их смыкании. Аранций описал также собственный разгибатель указательного пальца, клюво-плечевую мышцу и некоторые другие [2; 7].

Одно из выдающихся открытий Аранция – гиппокамп. Термин образован от греческого слова, обозначающего морской конек (гиппопотам или «лошадь» и «кампус» («морское чудовище»). Аранций опубликовал описание гиппокампа в 1587 г. в первой главе своей работы «De Humano Foetu Liber». Многочисленные обозначения этой структуры, включая «белый шелкопряд», «рог Аммона» и «рог барана», были предложены разными учеными того времени. Однако первое описание и название структуры, практически бесспорно, приписывают Джулио Аранцию из Болоньи, и термин гиппокамп стал наиболее широко используемым в литературе (рис. 2) [1].

Следует отметить, что функциональное значение открытой мозговой структуры Аранций связал с обонянием. И этого мнения ученые придерживались до конца 19 века, пока академик Бехтерев не доказал, что на самом деле гиппокамп отвечает за память и когнитивные процессы. Экспериментальные исследования показали, что гиппокамп играет важнейшую роль в процессе обучения, а также в регуляции сексуально-го и эмоционального поведения [8; 9; 10].

Аранций описал и назвал гиппокамп в 1-м выпуске «Anatomicarum Observationum Liber»

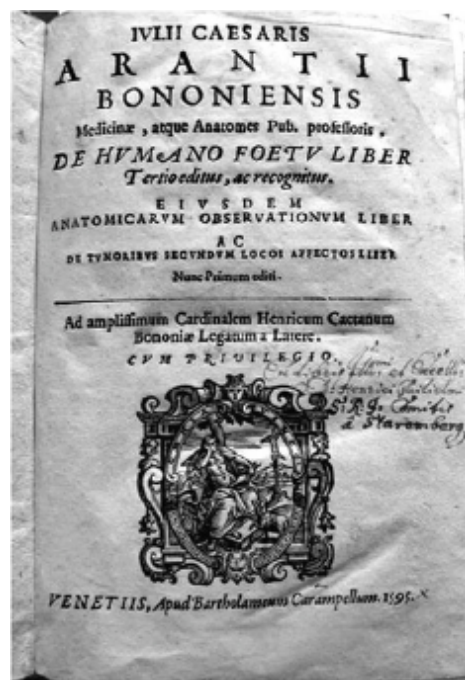


Рис. 2. Титульная страница книги «De Humano Foetu Liber», Venice, 1595 [1]

(«Книга анатомических наблюдений»), который вышел вместе с 3-м пересмотренным изданием «De Humano Foetu Liber» («Книга о зародышах человека») и 1-м вариантом «De Tumoribus Secundum Locos Affectus Liber» («Книга об опухолях на пораженных участках»), опубликованным в 1587 году и включенным вместе в один том [11]. «Anatomicarum Observationum Liber», содержащая информацию о строении желудочков, сосудистого сплетения и гиппокампа, включает пять глав: I и II главы описывают желудочки, сосудистое сплетение, а также формирование и хранение «животных духов»; в главе III, основной, дается описание гиппокампа или «тутового шелкопряда» (vermis bombycinus) (гусеница моли Bombyx mori) и его внутрижелудочкового расположения (нижний или височный рог) («желудочек гиппокампа»); в главе IV описывается процедура оперативного достижения указанных структур, а в главе V автор кратко комментирует желудочки, включая гиппокамп, и высказывает мнение о функциональном значении этих структур (идею о производимых там «животных духах») [12].

Среди морфологов находились критики, считавшие сравнение формы гиппокампа морским коньком неподходящим и странным. Тем более, что Аранций не оставил каких-либо иллюстраций или письменных заметок о методике препаровки мозга для обнаружения гиппокампа. Например, Фредерик Т. Льюис заявлял, что: «Полет фантазии, который привел Аранция в 1587 г. к

идее ввести термин «гиппокамп», возможно, является худшим из дошедших до нас анатомических описаний...». Так же высказывался и Фредерик Тилни: «Со времени предложения Аранция никому не удавалось обнаружить какое-либо сходство, поразительное или отдаленное, между указанным образованием и предложенным для сравнения существом». Однако позже Феликс Вик д'Азир и Густав Ретциус практиковали метод анатомической диссекции, при котором часть коры парагиппокампа и прилежащее белое вещество удаляются, обнажая вентральную поверхность зубчатой извилины. Этот метод препаровки позволяет увидеть форму гиппокампа именно в виде «морского конька» (рис. 3) [1; 13; 14; 15]

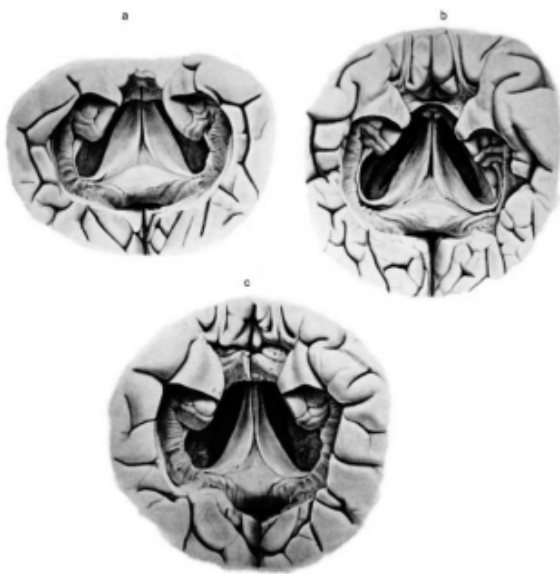


Рис. 3. Воспроизведение рисунков 1 (А), 2 (В) и 5 (С) с пластины XLVI из монографии Густава Ретциуса о человеческом мозге, опубликованной в 1896 году (Retzius, 1896). После тщательного удаления коры и подкоркового белого вещества парагиппокампаальной извилины обнаженная вентральная поверхность зубчатой извилины и ее ростральное продолжение демонстрируют явное сходство с морским коньком на препаратах головного мозга 27-летнего (А), 26-летнего (В) и 31-летнего (С) взрослых мужчин [13]

Неврологи чтят и помнят Аранция не только за описание гиппокампа, желудочков и их рогов, сосудистого сплетения, а также за установление того, что мышцы глаза прикреплены к главному отверстию в орбите, а не к твердой мозговой оболочке. В анатомии центральной нервной системы также есть образование, связанное с именем знаменитого итальянского учёного. Это так называемый Аранциев желудочек – небольшое углубление,

расположенное перед задвижкой (obex) в нижнем углу ромбовидной ямки IV желудочка головного мозга [3].

Наряду с анатомическими работами Аранций публиковал много научных очерков на хирургические темы, такие, как лечение огнестрельных ран, опухолей и язв. Он также писал о лечении гидроцефалии, носовых полипов, зоба, фимоза, асцита, геморроя, абсцессов прямой кишки и свищей. Как хирург Аранций впервые применил щипцы для удаления носовых полипов [2].

Аранция также помнят как учителя Гаспаре Тальякоцци, ныне признанного отцом пластической хирургии и реконструкции носа, и которого Аранций обучал некоторым своим методам. Есть некоторые свидетельства того, что Аранций практиковал реконструкцию носа с использованием кожи плеча задолго до Гаспаре Тальякоцци, которому он, вероятно, давал практические инструкции по принципам реконструкции носа. По историческим сведениям, реконструкция носа была впервые проведена более, чем 500 лет до н.э. индийским хирургом Сушрутой, значительно позже – немецким хирургом-парикмахером Пфосельпойндтом (Pfoslpeundt, 1460 г.), и семьей хирургов Бранка, а также семьями Бояно и Винео на Сицилии. Этот метод был описан и популяризирован в книге, написанной в 1570 году хирургом-парикмахером Леонардо Фиораванти, которая, возможно, послужила источником вдохновения для болонских хирургов. В своей книге «De chirurgica cutorum per incisionem» Тальякоцци подробно описал технику проведения операции ринопластики, именно в его честь метод был назван «итальянским» и использовался хирургами на протяжении веков вплоть до Первой мировой войны [2; 16; 17; 18].

Выдающийся анатом и хирург Джулио Чезаре Аранцио (Аранций) умер в своём родном городе в 1589 г., где в течение 33 лет (до самой смерти) состоял профессором анатомии и хирургии Болонского университета. Добросовестный исследователь, внесший важный вклад в морфологию, хирургию и научную репутацию медицинской школы университета, был любим и уважаем учениками. За прожитые 59 лет Аранций сделал множество открытий в анатомии, вписав навсегда своё имя в историю этой науки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bir S. C., Ambekar S., Kukreja S., Nanda A. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2015;122(4):971-975. doi:10.3171/2014.11.JNS132402
2. Gurunluoglu R., Shafighi M., Gurunluoglu A., Cavdar S. Giulio Cesare Aranzio (Arantius) (1530-89) in the pageant of anatomy and surgery. *Journal of Medical Biography*. 2011;19(2):63-69. doi:10.1258/jmb.2010.010049.
3. Кутя С. А., Николаева Н. Г., Овчаренко В. В. Открытия Джулио Чезаре Аранци. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):116-118. doi:10.17116/oftalma2019135051116
4. Obladen M. Pulmo uterinus: a history of ideas on fetal respiration. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018 Jul 26;46(5):457-464. doi:10.1515/jpm-2016-0403.
5. Герасимов Н. А., Шибаев А. Н., Лебедева Т. Ю., Гнусаев С. Ф., Федерякина О. Б. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: современное представление о давней проблеме. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(4):6-17.
6. Werneck A. L., Batigália F. Anatomical eponyms in Cardiology from the 60s to the XXI century. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011;26(1):98-106. doi: 10.1590/S0102-76382011000100018
7. Zampieri F., Gaetano T., Basso C., Zanatta A. The three fetal shunts: A story of wrong eponyms. *Journal of Anatomy*. 2020;238:1028-1035. doi:10.1111/joa.13357
8. Капутьцевич А. Е. Искусственный интеллект: роль гиппокампа в обработке визуальной информации. *Евразийское научное объединение*. 2019;21-1(58):40-48.
9. El-Falougy H., Benuska J. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2006;107(4):103-106.
10. Kiernan J. A. Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;2012:176157. doi: 10.1155/2012/176157.
11. Arantius J. C. De Humano Foetu Liber tertio editus, ac recognitus. *Anatomicarum Observationum Liber, ac de Tumoribus Secundum Locos Affectos Liber. Venetiis: Apud Iacobum Brechtanum, 1578;41-46.* (Retrieved from: Lewis F.T. The significance

of the term hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*. 1923;35:213-230.

12. Engelhardt E. Hippocampus discovery First steps. *Dementia and Neuropsychologia*. 2016;10(1):58-62. doi: 10.1590/S1980-57642016DN10100011.
13. Judas M., Pletikos M. A note on the sea-horse in the human brain. *Translational Neuroscience*. 2010;1(4):335-337. doi: 10.2478/v10134-010-0041-8.
14. Lewis F.T. The significance of the term hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*. 1923;35:213-230.
15. Tilney F. The hippocampus and its relations to the corpus callosum. *Journal of Nervous and Mental Disorders*. 1939;89:433-513. (Reprinted from *Bulletin of the Neurological Institute of New York*. 1938;VII(1):1-77).
16. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A. Giulio Cesare Arantius (1530-1589): a surgeon and anatomist: his role in nasal reconstruction and influence on Gaspare Tagliacozzi. *Annals of Plastic Surgery*. 2008;60(6):717-722. doi:10.1097/SAP.0b013e31815888f5.
17. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A., Arton J. Great teachers of Gaspare Tagliacozzi (1546-1599). *Journal of Medical Biography*. 2017;25(3):161-169. doi: 10.1177/0967772015578575.
18. Van de Graaf R. C. When and how did Giulio Cesare Arantius (1530-1589) learn to perform nasal reconstructions? *Annals of Plastic Surgery*. 2009;63(1):116; author reply 116-117. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181871921

REFERENCES

1. Bir S. C., Ambekar S., Kukreja S., Nanda A.. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2015;122(4):971-975. doi:10.3171/2014.11.JNS132402.
2. Gurunluoglu R., Shafighi M., Gurunluoglu A., Cavdar S. Giulio Cesare Aranzio (Arantius) (1530-89) in the pageant of anatomy and surgery. *Journal of Medical Biography*. 2011;19(2):63-69. doi: 10.1258/jmb.2010.010049.
3. Kutia S. A., Nikolaeva N. G., Ovcharenko V. V. Discoveries of Giulio Cesare Aranzi. *Bulletin of Ophthalmology*. 2019;135(5):116-118. doi:10.17116/oftalma2019135051116. (In Russ.).
4. Obladen M. Pulmo uterinus: a history of ideas on fetal respiration. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018 Jul 26;46(5):457-464. doi:10.1515/jpm-2016-0403.
5. Gerasimov N. A., Shibayev A. N., Lebedeva T. Yu., Gnusaev S. F., Federeakina O. B. Open ductus arteriosus in preterm newborns: a modern view of

a last-standing problem. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(4):6-17. (In Russ.).

6. Werneck A. L., Batigália F. Anatomical eponyms in Cardiology from the 60s to the XXI century. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011;26(1):98-106. doi: 10.1590/S0102-76382011000100018.

7. Zampieri F., Gaetano T., Basso C., Zanatta A. The three fetal shunts: A story of wrong eponyms. *Journal of Anatomy*. 2020;238:1028-1035. doi:10.1111/joa.13357.

8. Kapultsevich A. E. Artificial Intelligence: The role of hippocampus in the processing of visual information. *Eurasian scientific association*. 2019;21-1(58):40-48. (In Russ.).

9. El-Falougy H., Benuska J. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2006;107(4):103-106.

10. Kiernan J.A. Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;2012:176157. doi: 10.1155/2012/176157.

11. Arantius J. C. De Humano Foetu Liber tertio editus, ac recognitus. *Anatomicarum Observationum Liber, ac de Tumoribus Secundum Locos Affectos Liber*. Venetiis: Apud Iacobum Brechtanum, 1578;41-46. (Retrieved from: Lewis F.T. The significance of the term hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*. 1923;35:213-230.

12. Engelhardt E. Hippocampus discovery First steps. *Dementia and Neuropsychologia*. 2016;10(1):58-62. doi:10.1590/S1980-57642016DN10100011.

13. Judas M., Pletikos M. A note on the sea-horse in the human brain. *Translational Neuroscience*. 2010;1(4):335-337. doi: 10.2478/v10134-010-0041-8.

14. Lewis F. T. The significance of the term hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*. 1923;35:213-230.

15. Tilney F. The hippocampus and its relations to the corpus callosum. *Journal of Nervous and Mental Disorders*. 1939;89:433-513. (Reprinted from *Bulletin of the Neurological Institute of New York*. 1938;VII(1):1-77).

16. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A. Giulio Cesare Arantius (1530-1589): a surgeon and anatomist: his role in nasal reconstruction and influence on Gaspare Tagliacozzi. *Annals of Plastic Surgery*. 2008;60(6):717-722. doi: 10.1097/SAP.0b013e31815888f5.

17. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A., Arton J. Great teachers of Gaspare Tagliacozzi (1546-1599). *Journal of Medical Biography*. 2017;25(3):161-169. doi: 10.1177/0967772015578575.

18. Van de Graaf R. C. When and how did Giulio Cesare Arantius (1530-1589) learn to perform nasal reconstructions? *Annals of Plastic Surgery*. 2009;63(1):116; author reply 116-117. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181871921.

УДК: 616-001.17:612-603:612.12:612.11.7:611-018

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ХИРУРГИИ И КОМБУСТИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дерий Э. К.¹, Костяков Д. В.¹, Зиновьев Е. В.^{1,3}, Пятаков С. Н.², Вегера Д. С.¹, Багатурия Г. О.³, Мануковский В. А.¹

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», 192242, Будапештская ул., д. 3, лит. А, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ «Городская больница №4», 354057, ул. Туапсинская, 1, Сочи, Россия

ЗФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, улица Литовская, 2, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Дерий Эдуард Константинович, врач-пластический хирург, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, e-mail: derii.eduard@gmail.com

For correspondence: Eduard K. Derii, plastic surgeon, I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg institute of emergency medicine, e-mail: derii.eduard@gmail.com

Information about authors:

Derii E. K., <http://orcid.org/0000-0001-8458-0134>

Kostyakov D. V., <http://orcid.org/0000-0001-5687-7168>

Zinovev E. V., <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Pyatakov S. N., <http://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Vegera D. S., <http://orcid.org/0000-0001-9074-3745>

Bagaturia G. O., <http://orcid.org/0000-0001-5311-1802>

Manukovsky V. A., <http://orcid.org/0000-0003-0319-814X>

РЕЗЮМЕ

Аутоплазма, обогащённая тромбоцитами, а также стромально-васкулярная клеточная фракция представляют собой гетерогенный набор различных клеток, факторов роста и цитокинов, обладающих большим регенераторным потенциалом. Несмотря на то, что данные методики были открыты уже более 10 лет назад, механизм их действия и перспективы применения все еще не до конца изучены. В последние годы значительно увеличилось количество публикаций, в которых показаны фундаментальные и клинические исследования о терапевтическом использовании аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и стромально-васкулярной клеточной фракции. Эти методики являются малоинвазивными, экономически рентабельными, простыми в освоении и практическом применении. На сегодняшний момент хирургия, урология, акушерство и гинекология, пластическая хирургия, кардиохирургия, ревматология, колопроктология и другие начинают активно применять аутоплазму и стромально-васкулярную фракцию жировой ткани в качестве монотерапии или с целью повышения эффективности базового комплексного лечения.

Ключевые слова: ожоги, регенеративная медицина, плазма, тромбоциты, стромально-васкулярная фракция.

APPLICATION OF PLATELETS RICH AUTOPLASMA AND STROMA-VASCULAR CELL FRACTION OF ADIPOSE TISSUE IN SURGERY AND COMBUSTIOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Derii E. K.¹, Kostyakov D. V.¹, Zinovev E. V.^{1,3}, Pyatakov S. N.², Vegera D. S.¹, Bagaturia G. O.³, Manukovsky V. A.¹

¹ I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg institute of emergency medicine, St. Petersburg, Russia

² City Hospital №4, 1, Sochi, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Platelet-rich autoplasm, as well as the stromal-vascular cell fraction, are a heterogeneous set of various cells, growth factors and cytokines that have a great regenerative potential. Despite the fact that these techniques were discovered more than 10 years ago, their mechanism of action and prospects for application are still not fully understood. In recent years, there has been a significant increase in the number of publications that show fundamental and clinical studies on the therapeutic use of autoplasm enriched with platelets and stromal-vascular cell fraction. These techniques are minimally invasive, cost-effective, easy to learn and practice. At the moment, surgery, urology, obstetrics and gynecology, plastic surgery, cardiac surgery, rheumatology, coloproctology and others are beginning to actively use autoplasm and stromal-vascular fraction of adipose tissue as monotherapy or in order to increase the effectiveness of basic complex treatment.

Key words: burns, regenerative medicine, plasma, platelets, stromal-vascular fraction.

История применения собственной крови человека в терапевтических целях насчитывает более 100 лет. Шведы Графстром и Эльфстром в 1898 году в соединенных штатах америки впервые провели инъекцию аутологичной крови в растворе поваренной соли при пневмонии и туберкулезе [1]. В 1905 году немецкий хирург Август Бир выполнил исследование по использованию аутогемотерапии для лечения переломов костей [2]. В дальнейшем ряд специалистов неоднократно применяли аутологичную кровь для лечения пациентов с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями [3]. С наступлением эры антибиотиков значение аутогемотерапии стало уменьшаться, однако в Германии и СССР препараты крови в совокупности с этиотропной антибактериальной терапией в 60-80-е годы XX столетия продолжали применять [4].

Особым значением в контексте лечения ранах дефектов и травм обладает именно аутологичная плазма. Плазма – это жидкая часть крови, содержащая форменные элементы и различные тканевые факторы [5]. В конце 80-х годов XIX столетия Р.Е. Маркс с соавторами стали использовать плазму в виде геля. Они оценили эффективность такой физической формы плазмы богатой тромбоцитами, при устранении дефектов нижней челюсти большой протяженности, возникавших после резекции опухолей. В результате исследования они сделали вывод, что остеогенез протекал быстрее, чем в контрольной группе, а сами кости имели лучшую гистоархитектонику [6]. В последующем аутоплазму стали применять при лечении хронических ран, в восстановительном комплексе после перенесенного хирургического лечения, а также при острых и хронических инфекционных процессах [7].

В 2003 году Р.Р. Ахмеровым и Р.Ф. Зарудиным была разработана техника получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (далее АОТ) [8]. Эта методика нашла широкое применение и стала внедряться в клиническую практику. В кардиологии появился продукт под названием «тромбоцитарный концентрат» или «тромбоцитарный гель». В челюстно-лицевой хирургии АОТ применяется для улучшения качества регенерата и ускорения имплантации искусственных материалов [9]. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами – это простой, дешевый и малоинвазивный способ получения определенной концентрации аутологических факторов роста в большом количестве. В составе АОТ находятся: трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тромбоцитный эпидермальный фактор роста (PDEGF), сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста фибробластов (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [8].

Трансформирующий фактор роста бета – представитель цитокинового ряда, контролирующей пролиферацию и клеточную дифференцировку. Существует в трёх изоформах: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3. TGF- β и является активным участником регенераторных процессов [10]. Тромбоцитный эпидермальный фактор роста – димерный гликопротеин, содержащийся в альфа гранулах тромбоцитов и являющийся мощным митогеном для клеток мезенхимального происхождения (фибробласты, гладкомышечные, глиальные клетки и т.д.) [11]. Сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF) – это сигнальный белок, основной функцией которого является стимулирование васкулогенеза и неоангиогенеза [12]. Инсулиноподобный фактор роста 1 – один из важнейших компонентов клеточной регенерации, участвующий в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма [13]. Факторы роста фибробластов (FGF) – многофункциональные белки, стимулирующие митотическую активность клеток, а также оказывающие регуляторное, структурное и эндокринное воздействие на процессы регенерации [14]. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами содержит набор ключевых тканевых факторов, которые регулируют процессы заживления и восстановления тканей.

Одним из компонентов аутоплазмы – альфа гранулы. Они являются источником хемокинов и цитокинов, которые вовлечены в процессы хемотаксиса, пролиферации, созревания клеток и привлечения лейкоцитов. Кроме того, тромбоциты содержат различные антибактериальные и фунгицидные белки, которые способны предотвращать развитие инфекционного процесса [15]. Факт того, что тромбоциты могут активно секретировать факторы роста и тканевые метаболиты означает, что их клиническое применение оправдано в ситуациях, требующих ускорения процессов клеточной регенерации.

В АОТ содержание тромбоцитов 3-3,5 раза больше, чем в обычной плазме. С практической точки зрения, клинически эффективной считается концентрация АОТ имеющая около 400% тромбоцитов от их уровня в периферической крови, т.е. она должна содержать более чем 1 миллион тромбоцитов на один микролитр [16]. Такая концентрация достигается путем центрифугирования.

Аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, применяют в различных областях клинической медицины. В травматологии она используется при внутрисуставных переломах, хронических дегенеративно-дистрофических патологиях суставов, травмах связочного аппарата [17]. В последние годы активно применяется технология под названием «Artrex ACP SVF», основанная на

комбинации аутоплазмы обогащенной тромбоцитами и стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани. Многократные клинические исследования подтвердили высокую эффективность данной методики при патологиях опорно-двигательного аппарата [18].

В хирургии АОТ, преимущественно, используется в лечении хронических, длительно не заживающих ран или в комплексе послеоперационного ведения пациентов [16]. В 2008 году О'Коннелл и соавторы представили многообещающую технологию лечения хронических язв нижних конечностей, основанную на аутологичной плазме богатой тромбоцитами из фибриновой матрицы (PRFM). В исследовании принимали участие двенадцать пациентов возрастом от 18 до 85 лет, характеризовавшиеся отсутствием эффекта от применения стандартной терапии хронических язв нижних конечностей в течение четырех недель и более. Первичными конечными точками работы стали частота и время до окончательной эпителизации ран, а вторичными были частота и время до 75% площади их закрытия. По продолжительности исследование составило двенадцать недель с последующим динамическим наблюдением в течение месяца. Полное заживление было достигнуто у 66,7% пациентов с язвами нижних конечностей через 7,1 недели (в среднем 6 недель) после двух применений PRFM [19].

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, используется и в хирургической стоматологии. Гелевая форма аутоплазмы применяется для заполнения лунок после экстракции зубов. Было обнаружено, что лунки, заполненные плазмой в виде геля, имели более быстрые сроки эпителизации и лучшую организованность костной ткани [4].

Данные литературы за последние годы свидетельствуют, что такие специальности как: кардиохирургия, урология, акушерство и гинекология, дерматология, офтальмология все больше изучают возможности использования аутоплазмы в клинической практике [20, 4, 3, 21].

Особое внимание заслуживает АОТ в аспекте лечения ожоговых пациентов. Так как аутоплазма обладает множеством факторов, стимулирующих регенерацию, технология ее получения простая и малоинвазивная, а себестоимость манипуляции невысокая это делает ее методом для лечения обожженных пациентов. Богдан В.Г. и соавторы при многочисленных клинических исследованиях пришли к выводу, что применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комбинации с аутодермопластикой повышает площадь полного приживления пересаженного кожного лоскута более чем на 13% [22]. Коллектив авторов из НИИ СП им И.И. Джанелидзе продемонстрировал, что при сочетанном использовании АОТ с пересадкой

перфорированного кожного аутотрансплантата скорость регенерации последнего значительно ускоряется [23]. Помимо этого, аутоплазма обладает хорошими адгезивными свойствами, что может быть использовано при аутодермопластике. Снижение количества шовного материала при фиксации пересаженного лоскута поможет сократить материально-технические расходы и время хирургического лечения [8].

Еще одним перспективным направлением в медицине является применение мезенхимальных стволовых клеток (далее МСК). Их используют для лечения патологий опорно-двигательного аппарата, термических поражений, хронических ран и даже системных аутоиммунных патологий [14]. Технология получения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани включает в себя выделение аутологичной стромально-васкулярной клеточной фракции (далее СВФ) [24]. Последняя – это гетерогенная популяция клеток, полученных из подкожной жировой клетчатки, прошедшая ферментативную или не ферментативную диссоциацию с последующим центрифугированием. Стромально-васкулярная клеточная фракция включает в себя мезенхимальные стволовые клетки, лимфоциты, моноциты, преадипоциты, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, но не содержит зрелые адипоциты [25].

Основной механизм действия СВФ основывается на сложной, многоуровневой связи разнородной клеточной популяции фракции с клетками потенциального реципиента, которая приводит к стимуляции клеточной дифференцировки, ангиогенезу, иммуномодулирующему, антиапоптотическому эффектам, что, в свою очередь, способствует восстановлению поврежденных клеток и тканей [26]. Иммуномодулирующее действие фракции основано на хоуминге и дифференцировке в сайт-специфичные дифференцированные клетки, активации тканевых стволовых клеток реципиента и на паракринном эффекте [27]. Находящиеся в стромально-васкулярной клеточной фракции макрофаги обладают противовоспалительным фенотипом (M2) и тем самым уменьшают воспаление [28].

В СВФ также содержится значительное количество различных цитокинов. Эти биологически активные вещества ускоряют регенерацию поврежденной области и способствуют биологической активации клеток организма. Например, VEGF стимулирует эндотелиальные клетки секретировать различные катепсины для деградации внеклеточного матрикса, а также ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток [29].

Стромально-васкулярную клеточную фракцию можно получить методом ферментативного

и не ферментативного выделения. К первой относится расщепление жировой ткани коллагеназой с разделением содержимого на две фракции: фракцию зрелых адипоцитов и жидкую фракцию, содержащую клетки и факторы роста. Это фракционирование можно дополнительно усилить центрифугированием [30]. Вторая методика основана на механическом перемещении и разделении. Полученный продукт назвали «нано-жиром». Несмотря на то, что большинство клеток после эмульгации погибают, такая суспензия богата CD34+ стволовых клеток жировой ткани [31]. Эффективность «нано-жира» продемонстрированы в многочисленных исследованиях, связанных с омоложением кожи, заживлением хронических ран, лечением склеротического лишая вульвы и хронических воспалительных дерматозов аногенитальной области [32].

На современном этапе разработано оборудование, способное автоматизировать процедуру выделения стромально-васкулярной клеточной фракции. На рынке производители известны под следующими коммерческими названиями: Tissue Genesis, Inc., Honolulu, Hawaii; Genesis Biosystems, Lewisville, Texas; Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, Calif. Компания Cytori (США) в 2008 году зарегистрировала устройство для липоаспирации и запатентовала методику по выделению из части жира стромально-васкулярную клеточную фракцию [33].

СВФ нашла практическое применение во многих областях медицины. В исследовании по поводу лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвоночных дисков. Были выполнены интрадискальные инъекции СВФ под рентгеноскопическим контролем. Спустя 12 месяцев наблюдалось улучшение динамического диапазона движения и уменьшение болевого синдрома. Побочные эффекты отмечены не были [34]. Стромально-васкулярная фракция применяется так же для лечения хронических трофических язв нижних конечностей. Инъекции проводились внутримышечно (в области дефекта) или по ходу питающих зону сосудов. Было отмечено заживление язв в течении двенадцати месяцев, уменьшение болевого синдрома, улучшение показателя лодыжечно-плечевого индекса, а на ангиографии визуализировались множественные сосудистые коллатеральные сети [35].

Проводились исследования эффективности использования СВФ при лечении аутоиммунных заболеваний. При системной склеродермии выполнялись инъекции в пальцы и межпальцевые промежутки. Последующее наблюдение в течение двенадцати месяцев продемонстрировало уменьшение отека пальцев, склероза кожи, улучшение двигательной функции, чувствительности и мы-

шечной силы [36]. Кардиохирурги использовали стромально-васкулярную клеточную фракцию в лечении ишемической кардиомиопатии. Введение СВФ осуществлялось при помощи системы катетерной доставки MyoCath®. Динамическое наблюдение осуществлялось в течении 6 месяцев после выполненной манипуляции. У всех пациентов наблюдалось улучшение теста шестиминутной ходьбы и увеличение фракции выброса левого желудочка [37]. Онкогинекологами стромально-васкулярная клеточная фракция жировой ткани использована в лечении постлучевых ректо-вагинальных свищей. Скорость заживления варьировала в широких пределах, начиная от 3 до 19 месяцев в зависимости от размеров свищевого хода. У всех пациенток была отмечена положительная динамика, в сравнении с контрольной группой и отсутствие осложнений после проведения инъекций [38].

Обширный клеточный состав и большой набор цитокинов, стимулирующих регенерацию тканей, обусловлен возможностью применения стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани перспективным методом в области комбустиологии. Эффективной может стать и комбинация СВФ и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами. Это методика с коммерческим названием «Artrex ACP SVF» показала высокую эффективность при лечении пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Она может стать эффективным решением проблемы критических и сверхкритических ожогов в условиях дефицита кожных аутоотрансплантантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регенераторная медицина включает значительное число различных технологий и методик, в их состав входит и применение аутоплазмы обогащенной тромбоцитами и стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани. Данные методики обладают высоким регенераторным потенциалом из-за наличия обширного клеточного состава, а также большого количества цитокинов и факторов роста. Рассмотренные технологии являются малоинвазивными и экономически привлекательными для лечебных учреждений различного уровня. Эти методы еще не стали рутинно применяться в лечении пациентов хирургического профиля, однако дальнейшие исследования помогут расширить показания к их использованию в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazzocca A.тD., McCarthy M.тB., Chowanec D.тM., Cote M.тP., Romeo A.тA., Bradley J.тP. Platelet-rich plasma differs according

- to preparation method and human variability. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012;94:308-316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.
2. Вахаев Д. С., Кокорин В. В., Епифанов С. С., Крайнюков П. Е. Аутокровь и ее компоненты в клинической медицине. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова.* 2021;16(1):151-157. doi:10.25881/ВРNMSC.2021.11.64.029
 3. Медведев В. Л., Опольский А. М., Коган М. И. Перспективы развития регенеративных технологий. *Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами и возможности её применения в лечении урологических заболеваний.* *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(3):155-161. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-3-155-161
 4. Бочкова Т. В., Ганцев Ш. Х. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях медицины. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2019;14(5):61-67. doi:10.2106/JBJS.K.00430
 5. Turaeva F.A. Platelet-rich auto plasma in the treatment of inflammatory periodontal disease. *Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR).* 2020;9(1):51-53. doi: 105958/2278-4853.2020.00009.9
 6. Аминова З. М., Емелин А. Л., Овечкина М. В., Калянова Е. В. Применение богатой тромбоцитами плазмы в ортопедии. *Технология Plasmolifting™. Процедура Orthoplasma: методическое пособие для врачей.* М.: Проспект; 2012: 305-412.
 7. Bunduchi I. Regenerative therapy using the PRP technique in lower wisdom teeth postextractional wound regeneration. *MedEspera.* 2020; 31-332.
 8. Коуров А. С., Зиновьев Е. В., Шперлинг Н. В., Шулепов А. В., Шперлинг И. А. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в местном лечении ожогов и ран различной этиологии. *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе.* 2021;S1: 37-38.
 9. Крайнов С. В., Попова А. Н., Фирсова И. В. Плазмолифтинг в геронтостоматологической практике. *The scientific heritage.* 2019;40(40-2):43-45.
 10. Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) в коже человека в процессе старения. *Успехи геронтологии.* 2019;32(1-2):12-19. doi:10.7868/S0475145016020099
 11. Маглеваний С. В., Нарышкин Е. А., Четина Е. В., Макаров М. А. Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология.* 2021;15(1):87-93. doi:10.14412/1996-7012-2021-1-87-93
 12. Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(3): 439-448. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-02
 13. Каримова М. Х. Метод лечения пациентов с длительно незаживающими ранами с применением плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ). *Материалы VII Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологической и химической экологии».* Февраль 18–19, 2021. Москва. Доступна по: fen.enu.kz/storage/forumbt2021.pdf. Ссылка активна на 29.08.2022.
 14. Костив Р. Е., Калиниченко С. Г., Матвеева Н. Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2017;1:10-16.
 15. Айрапетов Г. А., Аксенено А. В., Алексеева Л. И. Плазма, обогащенная тромбоцитами. IX Научно-практическая конференция с международным участием «Приоровские чтения 2021. Ортобиология совместно с конференцией молодых ученых»; Апрель 23–24, 2021; Москва. Доступна по: http://elibrary.ru/download/elibrary_48107086_13855874.pdf. Ссылка активна на 29.08.2022.
 16. Затолокина М. А. Морфологическое обоснование применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении раневого дефекта кожного покрова. *Региональный вестник.* 2020;7:3-4. doi:10.33667/2078-5631-2020-26-62-66
 17. Губарь Е. А., Плеханов А. Н., Ринчинов Р. Д., Алексеев С. А. Опыт применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении остеоартроза коленного сустава. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация.* 2018;3-4:42-45.
 18. Stevens H. P., Van Boxtel J., Van Dijck R., Van Dongen J.A. Platelet rich stroma, the combination of PRP and tSVF and its potential effect on osteoarthritis of the knee. *Applied Sciences.* 2020;10(14): 4691. doi:10.3390/app10144691
 19. Geaney L. E., Arciero R. A., DeBarradino T. M., Mazzocca A. D. The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application. *Oper Tech Sports Med.* 2011; 19(3):160-164. doi: 10.1053/j.otsm.2011.04.001.
 20. Бикбов М. М. Богатая тромбоцитами аутоплазма крови (АСР)-новый «инструмент» в макулярной хирургии. *Точка зрения. Восток-Запад.* 2020;2:33-35.
 21. Бальжинимаева Э. С., Аршинская Е. С., Афанасьева Е. С. Эффективность топического применения аутоплазмы в лечении хронических дерматозов (клинико-экспериментальное исследование).

дование). Материалы XIX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» Май 19–22, 2020; Чита. Доступна по: <https://chitgma.ru/nauka/mno/molodezhnyenauchnyekonferentsii/xix-nauchnoj-konferentsii-studentov-i-molodykh-uchenykh-meditsinazavtrashnego-dnya.pdf>. Ссылка активна на 29.08.2022.

22. Богдан В. Г., Толстов Д. А. Клиническая эффективность аутодермопластики с использованием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при пластическом закрытии трофических язв венозной этиологии больших размеров. Новые технологии в медицине. 2015;4:65-69. doi:10.17116/plast.hirurgia202003153

23. Костяков Д. В., Зиновьев Е. В., Арцимович И. В., Гостимский А. В., Заворотний О. О., Семиглазов А. В. Первый опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и аутоплазмы при аутодермопластике. Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. 2021;S1:35-36.

24. Mehranfar S., Abdi Rad I., Mostafavi E., Akbarzadeh A. The use of stromal vascular fraction (SVF), platelet-rich plasma (PRP) and stem cells in the treatment of osteoarthritis: an overview of clinical trials. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2019;47(1): 882-890. doi:10.1080/1691401.2019.1576710

25. Павлов В. Н., Казихируров А. А., Казихируров Р. А., Агавердиев М. А., Гареев И. Ф., Мазоров Б. З. Стромально-васкулярная фракция: биология и потенциальное применение. *Креативная хирургия и онкология*. 2021;1:92-99. doi:10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99

26. Nguyen A., Guo J., Banyard D. A. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 1: current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;69(2): 170-179. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.015

27. Bertheuil N., Chaputde B., Menardbc C., Varind A., Lalozed J., Watierabc E., Tarte K. Adipose mesenchymal stromal cells: definition, immunomodulatory properties, mechanical isolation and interest for plastic surgery. *Annales de Chirurgie Plastique Esthetique*. – Elsevier Masson. 2019;64(1):1-10. doi:10.1016/j.anplas.2018.07.005

28. Gentile P. New strategies in plastic surgery: autologous adipose-derived mesenchymal stem cells contained in fat grafting improves symptomatic scars. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2021;26(8): 255-257. doi:10.52586/4940

29. Chen L., Zheng Q., Liu Y., Li L., Chen X., Wang L., Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-

PLCgamma-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2020;692:108531. doi:10.1016/j.abb.2020.108531

30. Gentile P., Calabrese C., De Angelis B., Pizzicannella J., Kothari A., Garcovich S. Impact of the different preparation methods to obtain human adipose-derived stromal vascular fraction cells (AD-SVFs) and human adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs): enzymatic digestion versus mechanical centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21): 5471. doi:10.3390/ijms20215471

31. Thitilertdecha P., Lohsiriwat V., Pongpaioj P., Tantithavorn V., Onlamoon N. Extensive characterization of mesenchymal stem cell marker expression on freshly isolated and in vitro expanded human adipose-derived stem cells from breast cancer patients. *Stem Cells International*. 2020. doi:10.1155/2020/8237197

32. Guo J., Nguyen A., Banyard D.A., et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2): 180-188. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.014

33. Старцева О. И., Мельников Д. В., Захаренко А. С., Кириллова К. А., Иванов С. И., Пищикова Е. Д., Даштоян Г. Э. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(3):68-75. doi:10.17709/2409-2231-2016-3-3-7.

34. Comella K., Silbert R., Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med*. 2017;15(1):12. doi:10.1186/s12967-016-1109-0

35. Darinskas A., Paskevicius M., Apanavicius G., Vilkevicius G., Labanauskas L., Ichim T.E., Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med*. 2017;15. doi:10.1186/s12967-017-1243-3

36. Guillaume-Jugnot P., Daumas A., Magalon J., et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):301-306. doi:10.1093/rheumatology/kev323

37. Comella K., Parcero J., Bansal H., Perez J., Lopez J., Agrawal A., Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2016;14(1): 158. doi:10.1186/s12967-016-0918-5

38. Терюшкова Ж. И., Васильев В. С., Важеннин А. В., Васильев С. А., Еремин И. И. Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами. *Тазовая хирургия*

и онкология. 2019;9(1): 34-41. doi:10.17650/2220-3478-2019-9-1-34-41

REFERENCES

1. Mazzocca A. D., McCarthy M. B., Chowanec D. M., Cote M. P., Romeo A. A., Bradley J. P. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012;94:308-316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.
2. Vakhaev D. S., Kokorin V. V., Epifanov S. S., Krainyukov P. E. Autologous blood and its components in clinical medicine. *Bulletin of NI Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2021;16(1):151-157. (In Russ) doi:10.25881/BPNMSC.2021.11.64.029
3. Medvedev V. L., Opolsky A. M., Kogan M. I. Prospects for the development of regenerative technologies. Modern knowledge about autoplasm enriched with platelets and the possibility of its use in the treatment of urological diseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(3):155-161. (In Russ) doi:10.25207/1608-6228-2018-25-3-155-161
4. Bochkova T. V., Gantsev Sh. Kh. The use of autoplasm enriched with platelets in various fields of medicine. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2019;14(5):61-67. (In Russ) doi:10.2106/JBJS.K.00430
5. Turaeva F. A. Platelet-rich auto plasma in the treatment of inflammatory periodontal disease. *Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR).* 2020;9(1):51-53. doi: 105958/2278-4853.2020.00009.9
6. Aminova Z. M., Emelin A. L., Ovechkin M. V., Kalyanova E. V. The use of platelet-rich plasma in orthopedics. *Plasmolifting technology. Orthoplasma procedure: a manual for physicians.* M.: Prospect; 2012;305-412. (In Russ)
7. Bunduchi I. Regenerative therapy using the PRP technique in lower wisdom teeth postextractional wound regeneration. *MedEspera.* 2020; 31-332.
8. Kourov A. S., Zinoviev E. V., Shperling N. V., Shulepov A. V., Shperling I. A. The use of autologous platelet plasma in the local treatment of burns and wounds of various etiologies. *Journal of Emergency Surgery.* 2021;S1:37-38. (In Russ)
9. Krainov S. V., Popova A. N., Firsova I. V. Plasmolifting in gerontostomatological practice. The scientific heritage. 2019;40(40-2):43-45. (In Russ)
10. Gunin A. G., Golubtsova N. N. Transforming growth factor- β (TGF- β) in human skin during aging. *Advances in Gerontology.* 2019;32(1-2):12-19. (In Russ) doi:10.7868/S0475145016020099
11. Maglevanyj S. V., Naryshkin E. A., Chetina E. V., Makarov M. A. Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal* 2021;15(1):87-93. (In Russ) doi:10.14412/1996-7012-2021-1-87-93
12. Shepel R. N., Drapkina O. M. Angiogenesis in patients with chronic heart failure: focus on vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16(3):439-448. (In Russ) doi:10.20996/1819-6446-2020-05-02
13. Karimova M. Kh. Treatment of patients with long-term non-healing wounds using plasma enriched in soluble platelet factors (PORPF). *Proceedings of VII International scientific-practical conference «Actual problems of biological and chemical ecology».* February 18–19, 2021. Moscow. Available at: fen.enu.kz/storage/forumbt2021.pdf. Accessed 08/29/2022. (In Russ).
14. Kostiv R. E., Kalinichenko S. G., Matveeva N. Yu. Trophic growth factors of bone tissue, their morphogenetic characteristics and clinical significance. *Pacific Medical Journal.* 2017;1:10-16. (In Russ).
15. Airapetov G. A., Akseneno A. V., Alekseeva L. I. Platelet-rich plasma. IX Scientific and practical conference with international participation «Priorov readings 2021. Orthobiology together with the conference of young scientists»; April 23–24, 2021; Moscow. Available at: http://elibrary.ru/download/elibrary_48107086_13855874.pdf. Accessed on 08/29/2022. (In Russ).
16. Zatolokina M. A. Morphological substantiation of the use of platelet-rich autoplasm in the complex treatment of a wound defect of the skin. *Regional Bulletin.* 2020;7:3-4. (In Russ) doi:10.33667/2078-5631-2020-26-62-66
17. Gubar E. A., Plekhanov A. N., Rinchinov R. D., Alekseev S. A. Experience in the use of platelet-rich autoplasm in the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Bulletin of the Buryat State University. Medicine and pharmacy.* 2018;3-4:42-45. (In Russ)
18. Stevens H. P., Van Boxtel J., Van Dijk R., Van Dongen J.A. Platelet rich stroma, the combination of PRP and tSVF and its potential effect on osteoarthritis of the knee. *Applied Sciences.* 2020;10(14): 4691. doi:10.3390/app10144691
19. Geaney L. E., Arciero R. A., DeBarradino T. M., Mazzocca A. D. The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application. *Oper Tech Sports Med.* 2011; 19(3):160-164. doi: 10.1053/j.otsm.2011.04.001.
20. Bikbov M. M. Platelet-rich autoplasm (ACP) is a new “tool” in macular surgery. *Point of view. East-West.* 2020;2:33-35. (In Russ).
21. Balzhinimaeva E. S., Arshinskaya E. S., Afanasyeva E. S. Efficiency of topical application of autoplasm in the treatment of chronic dermatosis (clinical and experimental study). *Proceedings of XIX Interregional Scientific and Practical*

- Conference of Students and Young Scientists «Medicine of Tomorrow» May 19–22, 2020; Chita. Available at: <https://chitgma.ru/nauka/mno/molodezhnyenauchnyekonferentsii/xix-nauchnoy-konferentsii-studentov-i-molodykh-uchenykh-meditsinazavtrashnego-dnya.pdf>. Accessed on 08/29/2022. (In Russ).
22. Bogdan V. G., Tolstov D. A. Clinical efficacy of autodermoplasty using platelet-enriched autoplasm in plastic closure of large trophic ulcers of venous etiology. *New technologies in medicine*. 2015;4:65-69. (In Russ) doi:10.17116/plast.hirurgia202003153
23. Kostyakov D. V., Zinoviev E. V., Artsimovich I. V., Gostimsky A. V., Zavorotniy O. O., Semiglazov A. V. The first experience of using autologous mesenchymal stem cells and autoplasm in autodermoplasty. *Journal of Emergency Surgery*. 2021;S1:35-36. (In Russ).
24. Mehranfar S., Abdi Rad I., Mostafavi E., Akbarzadeh A. The use of stromal vascular fraction (SVF), platelet-rich plasma (PRP) and stem cells in the treatment of osteoarthritis: an overview of clinical trials. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2019;47(1):882-890. doi:10.1080/21691401.2019.1576710
25. Pavlov V. N., Kazikhinurov A. A., Kazikhinurov R. A., Agaverdiev M. A., Gareev I. F., Mazorov B. Z. Stromal-vascular fraction: biology and potential applications. *Creative surgery and oncology*. 2021;1:92-99. (In Russ) doi:10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99
26. Nguyen A., Guo J., Banyard D. A. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 1: current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):170-179. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.015
27. Bertheuil N., Chaputde B., Menardbc C., Varind A., Lalozed J., Watierabc E., Tarte K. Adipose mesenchymal stromal cells: definition, immunomodulatory properties, mechanical isolation and interest for plastic surgery. *Annales de Chirurgie Plastique Esthetique*. – Elsevier Masson. 2019;64(1):1-10. doi:10.1016/j.anplas.2018.07.005
28. Gentile P. New strategies in plastic surgery: autologous adipose-derived mesenchymal stem cells contained in fat grafting improves symptomatic scars. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2021;26(8): 255-257. doi:10.52586/4940
29. Chen L., Zheng Q., Liu Y., Li L., Chen X., Wang L., Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCgamma-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2020;692:108531. doi:10.1016/j.abb.2020.108531
30. Gentile P., Calabrese C., De Angelis B., Pizzicannella J., Kothari A., Garcovich S. Impact of the different preparation methods to obtain human adipose-derived stromal vascular fraction cells (AD-SVFs) and human adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs): enzymatic digestion versus mechanical centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21): 5471. doi:10.3390/ijms20215471
31. Thitilertdecha P., Lohsiriwat V., Pongpaioj P., Tantithavorn V., Onlamoon N. Extensive characterization of mesenchymal stem cell marker expression on freshly isolated and in vitro expanded human adipose-derived stem cells from breast cancer patients. *Stem Cells International*. 2020. doi:10.1155/2020/8237197
32. Guo J., Nguyen A., Banyard D.A. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-188. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.014
33. Startseva O. I., Melnikov D. V., Zakharenko A. S., Kirillova K. A., Ivanov S. I., Pishchikova E. D., Dashtoyan G. E. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: modern view, relevance and prospects of application in plastic surgery. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(3): 68-75. (In Russ) doi:10.17709/2409-2231-2016-3-3-7.
34. Comella K., Silbert R., Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med*. 2017;15(1):12. doi:10.1186/s12967-016-1109-0
35. Darinkas A., Paskevicius M., Apanavicius G., Vilkevicius G., Labanauskas L., Ichim T.E., Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med*. 2017;15. doi:10.1186/s12967-017-1243-3
36. Guillaume-Jugnot P., Daumas A., Magalon J. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):301-306. doi:10.1093/rheumatology/kev323
37. Comella K., Parcero J., Bansal H., Perez J., Lopez J., Agrawal A., Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2016;14(1):158. doi:10.1186/s12967-016-0918-5
38. Teryushkova Zh. I., Vasiliev V. S., Vazhenin A. V., Vasiliev S. A., Eremin I. I. Lipografting and stromal vascular fraction of adipose tissue in the treatment of patients with postradiation rectovaginal fistulas. *Pelvic surgery and oncology*. 2019;9(1):34-41. (In Russ) doi:10.17650/2220-3478-2019-9-1-34-41

УДК: 616.441

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О Фолликулярной Опухоли Щитовидной Железы Неопределённого Злокачественного Потенциала: Обзор Литературы и Собственные Материалы

Казачков Е. Л.¹, Ильина Т. Е.¹, Сергийко С. В.¹, Лукьянов С. А.¹, Титов С. Е.²

¹ГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, 454092, г. Челябинск, Россия;

²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, Россия.

Для корреспонденции: Казачков Евгений Леонидович, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ, e-mail: doctorkel@yandex.ru

For correspondence: Evgeny L. Kazachkov, Head of the Department of Pathology and Forensic Medicine, e-mail: doctorkel@yandex.ru.

Информация об авторах:

Казачков Е. Л., <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Ильина Т. Е., <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>

Сергийко С. В., <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

Лукьянов С. А., <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>

Титов С. Е., <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье приведены современные представления о фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала с учётом принципов классификации ВОЗ опухолей щитовидной железы (2022). Обсуждается возможность выделения в группе фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала условно доброкачественных и условно злокачественных новообразований с помощью молекулярно-генетических подходов (микроРНК). Приведены краткие данные собственных исследований.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярная опухоль, злокачественный потенциал, микроРНК.

MODERN IDEAS ABOUT FOLLICULAR THYROID TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL: LITERATURE REVIEW AND OWN DATA

Kazachkov E. L.¹, Il'ina T. E.¹, Sergiyko S. V.¹, Lukyanov S. A.¹, Titov S. E.²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

²Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

SUMMARY

The review presents modern ideas about a follicular thyroid tumor of undetermined malignant potential, taking into account the principles of the WHO classification of thyroid tumors (2022). We are discussing the possibility of isolating in a group of follicular thyroid tumors an uncertain malignant potential of conditionally benign and conditionally malignant neoplasms using molecular genetic approaches (microRNA). Brief data of own researches are given.

Key words: thyroid, follicular tumor, malignant potential, MicroRNA.

Опухоли щитовидной железы (ЩЖ) – частая онкологическая патология человека, характеризующаяся высокой заболеваемостью всех слоев населения и возрастных групп, особенно в зонах эндемии поражений ЩЖ. Несмотря на определённые успехи профилактики заболеваний ЩЖ, чёткой тенденции к снижению заболеваемости новообразованиями этого органа на современном этапе не наблюдается [1].

По мере накопления новых знаний о происхождении опухолевых клеток, о молекулярно-генетических характеристиках новообразований происходит перманентный пересмотр классификаций опухолей человека (ВОЗ), в частности,

опухолей эндокринных желёз. В настоящее время в литературе обсуждаются данные, вошедшие в готовящуюся к выпуску классификацию новообразований ЩЖ (ВОЗ, 5-е изд., 2022), где имеются указания на особую сложность патологоанатомической интерпретации фолликулярных опухолей ЩЖ неопределённого злокачественного потенциала (ФОНЗП) [2].

ФОНЗП – это хорошо очерченная либо инкапсулированная опухоль из высококодифференцированных клеток фолликулярного происхождения без изменений ядер, которые были бы характерными для папиллярной карциномы, но с сомнительной капсулярной и/или сосудистой инвазией.

Опухоли этой группы занимают промежуточное положение между фолликулярной аденомой и фолликулярной карциномой [2].

Впервые ФОНЗП появилась в классификации опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 4-е изд., 2017) [3] после появления исследований о значительных трудностях, возникающих обычно при патологоанатомической диагностике инкапсулированных опухолей ЩЖ, особенно при фолликулярной архитектонике последних [4; 5]. Для обозначения этой сравнительно небольшой группы новообразований с цито- и гистологическими признаками фолликулярного строения, в которых отсутствует сосудистая инвазия, но имеются сомнения в отношении капсульной пенетрации, авторы этих исследований предложили использовать ранее не употребляемый термин «фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP)» [4; 5].

Вначале было предложено относить ФОНЗП к разделу «Другие инкапсулированные опухоли фолликулярного строения» [3], однако в классификации новообразований ЩЖ (ВОЗ, 5-е изд., 2022) этот раздел был переименован в «Neoplasms low-risk», что указывает на предполагаемый низкий риск малигнизации опухолей этой группы [2; 3].

Проведение дифференциальной диагностики между ФОНЗП, фолликулярной аденомой и фолликулярной карциномой ЩЖ должно основываться на идентификации признаков инвазии опухоли в капсулу или просвет сосуда (ангиоинвазия). Вместе с тем, несмотря на указания в классификации [3] на диагностические маркёры, необходимые для установления злокачественного потенциала новообразования, патологи зачастую отмечали значительные трудности в интерпретации ФОНЗП.

В классификации опухолей ЩЖ 1974 года (ВОЗ, 1-е изд., 1974) [6] решающим критерием злокачественности новообразования этого органа было предложено считать сосудистую инвазию. Позднее в исследовании C.S. Heffess, L.D. Thompson [7] этот критерий был уточнён: диагностически важным было предложено считать врастание опухолевой ткани в сосуды собственно капсулы узла. При этом O.Mete, S.L. Asa [8] подчеркивают важность дифференциальной диагностик достоверной сосудистой инвазии и артефактов, нередко возникающих в результате изготовления микропрепаратов. O.K. Хмельницкий [9] также отмечает, что сосудистую инвазию следует искать в собственных сосудах капсулы опухолевого узла или в сосудах тотчас за пределами капсулы, однако важность вовлечённого в опухолевый процесс калибра сосуда или его типа исследователем не подчеркнута.

В ряде отечественных и зарубежных литературных источников [10-12] акцентируется внимание патологов на то обстоятельство, что абсолютным критерием малигнизации опухоли ЩЖ является прорастание опухолью стенки сосуда на всю её толщину, а регистрация изолированного врастания новообразования в стенку сосуда авторы считают недостаточно достоверным критерием злокачественности.

В классификации опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 4-е изд., 2017) в определение сосудистой инвазии добавлено указание на венозный тип поражённого сосуда [3]. В протоколе морфологического исследования фолликулярного рака ЩЖ коллегии Американских патологов [13] отмечено, что выявление венозной инвазии является особенно важной компонентой диагностики распространения опухоли, т.к. это наиболее частый путь метастазирования данных новообразований. Косвенным указанием на сосудистую инвазию зачастую является нарушение эндотелиальной выстилки или пристеночный тромбоз в этой зоне [5; 8; 11]. При этом показано [13], что наблюдения с более «агрессивной» сосудистой инвазией ассоциированы, как правило, с менее благоприятным прогнозом болезни.

Что касается проблемы инвазии опухоли ЩЖ в её капсулу, единого мнения в отношении дефиниции капсулярной инвазии в литературе нет по сей день. Одни исследователи рекомендуют достоверной инвазией считать полное прорастание капсулы опухолевой тканью [4,9,12], другие за капсулярную инвазию принимают даже минимальное распространение опухоли на её капсулу [14,15]. В протоколе морфологического исследования фолликулярного рака ЩЖ коллегии Американских патологов [13] проиллюстрировано схематичное изображение сомнительной и достоверной капсулярной инвазии, однако авторы комментируют приведенные схемы примечанием, что «ряд патологов могут поспорить насчет некоторых наших пунктов». Но, несмотря на разногласия в формулировках, большинство исследователей сходятся во мнении, что крайне важным моментом является дифференциальная диагностика истинной капсулярной инвазии и артифициальных изменений капсулы опухоли, связанных с нарушением техники биопсийного исследования [16].

Спорным остается и вопрос о тактике ведения пациентов с ФОНЗП. В некоторых публикациях имеются указания на большую прогностическую значимость не столько результатов гистологического исследования, сколько размеров новообразования и радикальности проведенного хирургического вмешательства. При этом одни авторы отдают предпочтение объёмным операциям, дру-

гие – щадящим органосохраняющим вмешательством вплоть до отказа от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения за больным [17]. Вместе с тем существует мнение [18-21], что и минимально инвазивная фолликулярная карцинома, и фолликулярные опухоли с сомнительной инвазией или без неё имеют схожий благоприятный прогноз и не играют существенной роли в статистике смертности населения различных регионов планеты.

В качестве перспективы улучшения диагностики в помощь патологу и клиницисту упоминается метод трехмерной визуализации для создания 3D-реконструкции блока всей ткани с микроскопическим разрешением без необходимости делать срезы ткани [22], однако применение этого метода ограничено сложностью и дороговизной выполнения.

Современными и перспективными в диагностике прогностических потенций ФОНЗП принято считать молекулярно-генетические исследования с выявлением мутаций в генах RAS, BRAF и определением профиля микроРНК [23; 24].

МикроРНК – короткие молекулы (18-24 нуклеотидов), регулирующие экспрессию множества генов на посттранскрипционной стадии, главный и наиболее частый эффект которых – подавление экспрессии генов, матричная РНК которых имеет участок, комплементарный последовательности микроРНК [23].

При этом функции отдельных микроРНК дифференцированы. Согласно литературным данным [25-27], для типирования новообразований ЩЖ возможно использования ряда микроРНК, среди которых упоминают микроРНК-146b, -199b, -221, -223, -31, -375, -451a, -551b и др. Так, микроРНК 146b и -146a выступают негативными регуляторами экспрессии генов воспаления в фибробластах легких, моноцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [28], микроРНК-223 считается противовоспалительной [29], микроРНК-375 непосредственно связывает общий транскрипт гена-мишени, кодирующий миотрофин, который регулирует экзоцитоз и высвобождение гормонов [30]. МикроРНК-221 снижает продукцию белка Kit (CD117 или рецептора фактора роста тучных и стволовых клеток), который является важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки [31,32]. Некоторые авторы [33] расценивают микроРНК-221 в качестве маркера раннего этапа канцерогенеза ЩЖ. Ряд микроРНК характеризуются онкопротекторными свойствами: микроРНК-199b ингибирует миграцию и инвазию раковых клеток [34], микроРНК-551b оказывает супрессивное действие на клетки карциномы [35]. Иногда экспрессия одной и той же микроРНК (микроРНК-31, микроРНК-451 и

др.) может иметь разнонаправленную функциональную нагрузку.

При дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ следует иметь в виду, что для папиллярной карциномы этого органа характерна высокая экспрессия микроРНК-146b, -221, -222, -181b, -21 [36; 37], а для фолликулярного рака – микроРНК-637, -181c-3p, -206, -7-5p [38; 39]. При установлении отличий фолликулярной аденомы от карциномы установлено [39], что уровень экспрессии микроРНК-197 и -346 значительно выше при фолликулярном раке.

Учитывая актуальность вышеизложенного, мы попытались охарактеризовать возможности применения микроРНК в оценке риска злокачественности новообразований ЩЖ, отнесенных при гистологическом исследовании к группе ФОНЗП.

В исследование вошли 96 наблюдений ФОНЗП от пациентов, оперированных в период 2018-2021 гг. в тиреоидном центре МУЗ ГКБ №1 г. Челябинска с последующим изучением профиля микроРНК в операционном материале на базе ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН г. Новосибирска.

Критериями включения в группу исследования были: узловое инкапсулированное новообразование ЩЖ фолликулярного строения с сомнительной капсулярной и/или сосудистой инвазией, отсутствие изменений ядер, характерных для папиллярной карциномы, наличие в архиве отделения микропрепаратов и/или парафиновых блоков. Критерии исключения: достоверная капсулярная и/или сосудистая инвазия, наличие изменений ядер, характерных для папиллярной карциномы, отсутствие в архиве микропрепаратов и/или парафиновых блоков.

Гистологическое исследование было проведено с учетом использования опорных пунктов диагностики в современных классификациях опухолей ЩЖ (ВОЗ, 4-е изд., 2017; ВОЗ, 5-е изд., 2022), где за достоверную капсулярную инвазию принято считать полный разрыв капсулы с распространением элементов опухоли в окружающую ткань, а за достоверную сосудистую инвазию – прорастание опухолевой тканью стенку вены на границе с капсулой или прилежащей тканью или наличие опухолевых комплексов в просвете вены с прослеживаемой связью с эндотелием сосуда. Состояния же, пограничные с описанными, были расценены как сомнительные.

Для изучения уровня экспрессии микроРНК поэтапно проводили депарафинизацию материала с использованием минерального масла, экстракцию РНК, реакцию обратной транскрипции и полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Для выявления зрелых микроРНК в исследуемых пробах применяли метод, включа-

ющий обратную транскрипцию (ОТ) зрелой микроРНК с использованием длинного праймера со шпилькой и последующую детекцию полученной кДНК с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Был исследован ряд микроРНК, на основании литературных данных, позволяющий провести дифференциальную диагностику между фолликулярно-клеточными неоплазиями (карциномами и аденомами). Выявление каждой микроРНК включало стадии ОТ и ПЦР-РВ. Оценку эффективности ОТ осуществляли по значениям пороговых циклов, полученным при анализе контрольных образцов синтетических аналогов зрелых микроРНК с известной концентрацией. Нормировку содержания микроРНК проводили на геометрическое среднее содержания трех референсных микроРНК (-146b, -221, -375) с использованием запатентованного метода [40].

Проведенным исследованием установлено, что в 31 случае из 96 (32,3%) молекулярно-генетический профиль микроРНК соответствовал условно злокачественному потенциалу ФОНЗП. В оставшихся 65 (67,7%) наблюдениях экспрессия спектра микроРНК была схожей с таковой при доброкачественных опухолях ЩЖ (аденомах). Исходя из полученных результатов, можно высказать предположение о том, что в группе ФОНЗП представляется реальным выделение подгрупп наблюдений (риска), различающихся по потенциалу злокачественности. Полагаем, что последующие исследования позволят выявить особенности морфометрических, иммуногистохимических и/или гистохимических параметров в подгруппах, характерные для потенциально злокачественных и потенциально доброкачественных новообразований группы ФОНЗП.

Использование полученных в результате дальнейшего исследования данных можно будет применять при установлении диагноза ФОНЗП путём изучения трепано-биоптатов ЩЖ с определением молекулярно-генетического профиля опухоли, что существенно повлияет на выбор хирургической тактики, а в ряде случаев позволит отказаться от оперативного лечения в пользу наблюдения за пациентами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дифференцированный рак щитовидной железы: Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020; 56. Доступно на https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1?ysclid=14yztcr1iu904468989 (ссылка активна 02.07.2022)

2. Baloch Z. W., Asa S. L., Barletta J. A., Ghossein R. A., Juhlin C. C., Jung C. K., LiVolsi V. A., Papotti M. G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*. 2022;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.

3. Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edition. Lyon: IARC; 2017.

4. Williams E. D. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *International Journal of Surgical Pathology*. 2000;8(3):181-183. doi: 10.1177/106689690000800304.

5. DeLellis R. A., Lloyd R., Heitz P. U. (editors). WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs. Lyon: IARC; 2004.

6. Hedinger C., Sobin L. H. : Histological typing of thyroid tumours. No 11. In: *International Classification of Tumours, World Health Organization, Geneva, 1974.*

7. Heffess C. S., Thompson L. D. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2001;12(4):417-22. doi: 10.1385/ep:12:4:417.

8. Mete O., Asa S. L. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011;24(12):1545-1552.

9. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. СПб: СОТИС, 2002; 288.

10. Абросимов А. Ю. Инкапсулированные фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в новой международной гистологической классификации // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017; 13(4):9-15. doi: 10.14341/ket9481.

11. Абросимов А. Ю., Казанцева И. А., Лушников Е. Ф. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: цветной атлас. Москва: МК, 2012; 191.

12. Борнер С., Эйса С. Интерпретация биопсий щитовидной железы. Перевод с англ. под ред. А.Ю. Абросимова. М.: Практическая медицина, 2020.

13. Seethala R. R., Asa S. L., Certy S. E., Carty S., Hodak S., Mchugh J., Nikiforov Y., Pettus J., Richardson M., Seethala R., Shah J. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. 2017.

14. Thompson L. D. R., Wieneke J. A., Paal E., Frommelt R. A., Adair C. F., Heffess C. S. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001; 91:505–524.

15. Asa S. L. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology*. 2017;49(3):229-237. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.001.
16. Li S., Baloch Z. W., Tomaszewski J. E., LiVolsi V. A. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of benign parotid lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):87-91. doi: 10.5858/2000-124-0087-WHAFFN.
17. Зубаровский И. Н., Михайлова М. В., Осипенко С. К. Фолликулярная опухоль щитовидной железы: особенности диагностики и хирургического лечения. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2014;173(4):101-105. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-4-101-105>
18. Hay I. D., Klee G. G. Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med* 1993;13(3):725–734.
19. Furlan J. C., Bedard Y. C., Rosen I. B. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):341-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.012.
20. Kakudo K., Bai Y., Liu Z., Li Y., Ito Y., Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr J* 2012(59): 1-12. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0184.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159:676–90.
22. Xu B., Teplov A., Ibrahim K. Inoue T., Stueben B., Katabi N., Hameed M., Yagi Y., Ghossein R. Detection and assessment of capsular invasion, vascular invasion and lymph node metastasis volume in thyroid carcinoma using microCT scanning of paraffin tissue blocks (3D whole block imaging): a proof of concept. *Mod. Pathol*. 2022;33: 2449–2457. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0605-1>
23. Сердюкова О. С., Титов С. Е., Малахина Е. С., Рымар О. Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018; 14(3): 140-148.
24. Качко В. А., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Шифман Б. М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 3: 33-46.
25. Nikiforova M. N., Chiosea S. I., Nikiforov Y. E. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocrine Pathology*. 2009; 20(2): 85–91.
26. Santiago, K.; Chen Wongworawat, Y. Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology*. 2020; 3:2052396. doi: 10.1155/2020/2052396. eCollection 2020.
27. Shen R., Liyanarachchi S., Li W., Wakely P. E., Saji M., Huang J., Nagy R., Farrell T., Ringel M. D., de la Chapelle A., Kloos R. T., He H. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to “atypia of undetermined significance” cases. *Thyroid*. 2012; 22(1): 9-16.
28. Comer B. S., Camoretti-Mercado B., Kogut P. C., Halayko A. J., Solway J., Gerthoffer W. T. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014; 307: L727–34.
29. Jeffries J., Zhou W., Hsu A.Y., Deng Q. miRNA-223 at the crossroads of inflammation and cancer. *Cancer Lett*. 2019; 451: 136-141.
30. Baroukh N. N., Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. *FEBS J*. 2009; 276 (22): 6509–6521.
31. Кукава Н. Г., Шахнович Р. М., Осьмак Г. Ж., Баулина Н. М., Матвеева Н. А., Фаворова О. О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):78–87.
32. Li Y., Song Y-H., Li F., Yang T., Lu Y.W., Geng Y.-J. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 381(1): 81-83.
33. He H., Jazdzewski K., Li W., Liyanarachchi S., Nagy R., Volinia S., Calin G. A., Liu C.- g., Franssila K., Suster S. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102(52): 19075-19080.
34. Koshizuka K., Hanazawa T., Kikkawa N., Arai T., Okato A., Kurozumi A., Kato M., Katada K., Okamoto Y., Seki N. Regulation of ITGA3 by the anti-tumor miR-199 family inhibits cancer cell migration and invasion in head and neck cancer. *Cancer Science*. 2017, 108(8): 1681.
35. Kim K. S., Jeong D., Sari I. N., Wijaya Y. T., Jun N., Lee S., Yang Y.-G., Lee S. H., Kwon H. Y. miR551b Regulates Colorectal Cancer Progression by Targeting the ZEB1 Signaling Axis. *Cancers*. 2019, 11: 735.
36. Sheu S. Y., Grabellus F., Schwertheim S., Worm K., Broecker Preuss M., Schmid K. W. Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br. J. Cancer*. 2010; 102(2): 376-82.
37. Lee J. C., Zhao J. T., Clifton-Bligh R. J., Gill A., Gundara J., Ip J., Glover A., Sywak M., Delbridge L., Robinson B., Sidhu S. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer*. 2013; 119(24):4358-4365.
38. Stokowy T., Wojta’s B., Fujarewicz K., Jarza, B., Eszlinger M., Paschke R. miRNAs with the potential to distinguish follicular thyroid carcinomas from benign follicular thyroid tumors: results of a

meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2014; 46(3): 171–180.

39. Celano M., Rosignolo F., Maggisano V., Pecce V., Iannone M., Russo D., Bulotta S. MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma. *International Journal of Genomics*. 2017;2017:6496570. doi: 10.1155/2017/6496570.

40. Патент № 2757347 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, G01N 33/574, C12Q 1/6806. Способ дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы человека: № 2021102961 : заявл. 08.02.2021 : опубл. 13.10.2021 / Титов С.Е., Веряскина Ю.А.

REFERENCES

1. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020: 56. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1?ysclid=14yztcrl1iu904468989 Accessed on 02.07.2022.
2. Baloch Z. W., Asa S. L., Barletta J. A., Ghossein R. A., Juhlin C. C., Jung C. K., LiVolsi V. A., Papotti M. G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*. 2022;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
3. Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
4. Williams E. D. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *International Journal of Surgical Pathology*. 2000;8(3):181-183. doi: 10.1177/106689690000800304.
5. DeLellis R. A., Lloyd R., Heitz P.U. (editors). WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs. Lyon: IARC; 2004.
6. Hedinger C., Sobin L.H. Histological typing of thyroid tumours. In: *International Classification of Tumours*, World Health Organization, Geneva, 1974.
7. Heffess C. S., Thompson L. D. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2001;12(4):417-22. doi: 10.1385/ep:12:4:417.
8. Mete O., Asa S.L. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011;24(12):1545-1552.
9. Hmel'nickij O. K. Cytological and histological diagnostics of thyroid diseases. Saint-Petersburg: SOTIS, 2002. 288 p. (In Russian).
10. Abrosimov A. Yu. Encapsulated follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential in the new international histological classification. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2017;13(4):9-15. (In Russian).
11. Abrosimov A. YU., Kazanceva I. A., Lushnikov E. F. Morphological diagnosis of thyroid diseases. Moscow: "МК", 2019. – 240 p. (In Russian).
12. Biopsy Interpretation Of The Thyroid / Scott L. Boerner, Sylvia L. Asa / Second Edition / Wolters Kluwer, 2017. 360 p.
13. Seethala R. R., Asa S. L., Certy S. E., Carty S., Hodak S., Mchugh J., Nikiforov Y., Pettus J., Richardson M., Seethala R., Shah J. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. 2017.
14. Thompson L. D. R., Wieneke J. A., Paal E., Frommelt R. A., Adair C. F., Heffess C. S. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001; 91:505–524.
15. Asa S. L. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology*. 2017;49(3):229-237. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.001.
16. Li S., Baloch Z. W., Tomaszewski J. E., LiVolsi V. A. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of benign parotid lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):87-91. doi: 10.5858/2000-124-0087-WHAFFN.
17. Zubarovskij I. N., Mihajlova M. V., Osipenko S. K. «Follicular tumor» of the thyroid gland: features of diagnosis and surgical treatment. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. 2014;173(4):101-105. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-4-101-105>. (In Russian).
18. Hay I. D., Klee G. G. Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med* 1993;13(3):725–734.
19. Furlan J. C., Bedard Y. C., Rosen I. B. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):341-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.012.
20. Kakudo K., Bai Y., Liu Z., Li Y., Ito Y., Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr J* 2012(59): 1-12. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0184.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159:676–90.
22. Xu B., Teplov A., Ibrahim K., Inoue T., Stueben B., Katabi N., Hameed M., Yagi Y., Ghossein R. Detection and assessment of capsular invasion, vascular invasion and lymph node metastasis volume in thyroid carcinoma using microCT scanning of paraffin tissue blocks (3D whole block imaging): a proof of concept. *Mod. Pathol*. 2022;33: 2449–2457. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0605-1>
23. Serdyukova O. S., Titov S. E., Malahina E. S., Rymar O. D. MicroRNAs are promising molecular markers of cancer detection in thyroid nodes. *Clinical*

- and Experimental thyroidology. 2018;14(3):140-148. (In Russ).
24. Kachko V. A., Platonova N. M., Vanushko V. E., SHifman B. M. The role of molecular diagnostics in thyroid tumors. *Problemy endokrinologii*. 2022; 3: 33-46. (In Russian).
25. Nikiforova M. N., Chiosea S. I., Nikiforov Y. E. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocrine Pathology*. 2009; 20(2): 85–91.
26. Santiago, K.; Chen Wongworawat, Y. Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology*. 2020; 3:2052396. doi: 10.1155/2020/2052396. eCollection 2020.
27. Shen R., Liyanarachchi S., Li W., Wakely P. E., Saji M., Huang J., Nagy R., Farrell T., Ringel M. D., de la Chapelle A., Kloos R. T., He H. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to “atypia of undetermined significance” cases. *Thyroid*. 2012; 22(1): 9-16.
28. Comer B. S., Camoretti-Mercado B., Kogut P.C., Halayko A.J., Solway J., Gerthoffer W. T. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014; 307: L727–34.
29. Jeffries J., Zhou W., Hsu A. Y., Deng Q. miRNA-223 at the crossroads of inflammation and cancer. *Cancer Lett*. 2019; 451: 136-141.
30. Baroukh N. N., Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. *FEBS J*. 2009; 276 (22): 6509–6521.
31. Kukava N. G., SHahnovich R. M., Os'mak G. ZH., Baulina N. M., Matveeva N. A., Favorova O. O. Participation of microRNAs in the development of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2019;59(10):78–87. (In Russian).
32. Li Y., Song Y-H., Li F., Yang T., Lu Y.W., Geng Y.-J. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 381(1): 81-83.
33. He H., Jazdzewski K., Li W., Liyanarachchi S., Nagy R., Volinia S., Calin G. A., Liu C.- g., Franssila K., Suster S. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102(52): 19075-19080.
34. Koshizuka K., Hanazawa T., Kikkawa N., Arai T., Okato A., Kurozumi A., Kato M., Katada K., Okamoto Y., Seki N. Regulation of ITGA3 by the anti-tumor miR-199 family inhibits cancer cell migration and invasion in head and neck cancer. *Cancer Science*. 2017, 108(8): 1681.
35. Kim K.S., Jeong D., Sari I.N., Wijaya Y. T., Jun N., Lee S., Yang Y.-G., Lee S. H., Kwon H. Y. miR551b Regulates Colorectal Cancer Progression by Targeting the ZEB1 Signaling Axis. *Cancers*. 2019, 11: 735.
36. Sheu S. Y., Grabellus F., Schwertheim S., Worm K., Broecker Preuss M., Schmid K. W. Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br. J. Cancer*. 2010; 102(2): 376-82.
37. Lee J. C., Zhao J. T., Clifton-Bligh R. J., Gill A., Gundara J., Ip J., Glover A., Sywak M., Delbridge L., Robinson B., Sidhu S. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer*. 2013; 119(24):4358-4365.
38. Stokowy T., Wojta's B., Fajarewicz K., Jarza b B., Eszlinger M., Paschke R. miRNAs with the potential to distinguish follicular thyroid carcinomas from benign follicular thyroid tumors: results of a meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2014; 46(3): 171–180.
39. Celano M., Rosignolo F., Maggisano V., Pecce V., Iannone M., Russo D., Bulotta S. MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma. *International Journal of Genomics*. 2017;2017:6496570. doi: 10.1155/2017/6496570.
40. Patent, no. 2757347 C1. RF, МПК G01N 33/58, G01N 33/574, C12Q 1/6806. Method for differential diagnosis of nodular formations of the human thyroid gland: №2021102961 : Date of filing: 08.02.2021: Date of publication: 13.10.2021 / Titov S.E., Veryaskina Yu.A. (In Russian).

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Крутиков Е. С., Демьянова В. Б.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия

Для корреспонденции: Крутиков Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: nephrostar@yandex.ru

For correspondence: Evgeiy S. Krutikov, MD, Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: nephrostar@yandex.ru

Information about author:

Krutikov E. S., <https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Demyanova V. B., <https://orcid.org/0000-0001-8267-8672>

РЕЗЮМЕ

В статье, на основании обзора современных литературных источников, показана взаимосвязь критериев проявления метаболического синдрома (МС) и клинических осложнений с неблагоприятными исходами у пациентов Covid-19. Чем больше критериев МС имеет пациент, тем выше риск смертельно опасных осложнений. Наличие у пациента метаболического синдрома увеличивает риск заражения Covid-19. Предварительные заключения базируются на работе более чем двухсот исследований, освещенных в доступных публикациях, на основе метаанализа взаимосвязей клинических осложнений Covid-19 при МС (избыточный вес, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперлипидемия) при изучении более 3,5 млн. больных из тридцати двух стран мира. Эта закономерность выявляет необходимость в выделении пациентов с МС в группу риска для своевременного оказания профилактической помощи и назначении ранней постковидной специализированной реабилитации.

Ключевые слова: метаболический синдром, коронавирусная инфекция, осложнения.

FEATURES OF THE COURSE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Krutikov E. S., Demyanova V. B.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article, based on a review of modern literature, shows the relation between the criteria for the development of metabolic syndrome (MS) and Covid-19 patients clinical complications with adverse outcomes. The more MS criteria a patient has, the higher the risk of life-threatening complications. The presence of metabolic syndrome in a patient increases the risk of Covid-19 infection. Preliminary conclusions based on the work of more than two hundred published studies based on a meta-analysis of the relation of clinical complications of Covid-19 with MS (overweight, abdominal obesity, insulin resistance, hyperlipidemia) studying more than 3.5 million patients from thirty-two countries. This pattern reveals the need to identify patients with MS as a risk group for the timely provision of preventive care and prescription of early post-COVID specialized rehabilitation.

Key words: metabolic syndrome, coronavirus infection, complications.

В конце 2019 г. с появлением в мире нового коронавируса под названием SARS-CoV-2, вызывающий Covid-19, над человечеством нависла глобальная угроза с тяжелыми последствиями [1]. На сегодняшний день, не смотря на всемирный единый поиск методов и мер противодействия, заболевание все еще распространяется, наблюдаются новые неблагоприятные варианты течения на фоне перегруженности системы здравоохранения [2].

По состоянию на 29 мая 2022 г. выявлено 531 509 202 случаев инфицирования Covid-19, что привело к 6 310 683 летальным исходам по всему миру [3].

Более масштабное и глубокое изучение этиопатогенетических и клинических проявлений Covid-19 у лиц с хроническими поражениями различных органов и систем подтверждает закономерность неблагоприятных исходов и прогноза [1; 2]. Возникающие осложнения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, как с явными клиническими проявлениями, так и бессимптомным носительством, вызывают интерес у научного сообщества. Поводом к этому, в том числе, служат осложнения и последствия среди пострадавших от первой пандемии двадцать первого века – вспышки атипичной пневмонии, вызванная вирусом SARS-CoV-1 в 2003 – 2004 гг., что привело,

по меньшей мере к 774 смертям в 29 странах мира [4-6].

Анализ данных пациентов (в 12 штатах США, что составило более 10% населения), показал, что практически 90% госпитализированных больных Covid-19, имели сопутствующие заболевания [7].

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, дающими тяжелое течение и осложнения Covid-19, были: артериальная гипертензия (49,7%), ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), сахарный диабет (28,3%) и др. сердечно-сосудистые заболевания (27,8%) [11].

Артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гипергликемия на сегодняшний день являющиеся социально-значимыми заболеваниями, имеющими характер эпидемии, укладываются в понятие метаболический синдром (МС). Распространенность МС по данным ВОЗ составляет от 20 до 40% в человеческой популяции, что представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения. Так, в странах Европы почти половина взрослого населения имеют избыточную массу тела и высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы. Не обошла эту проблему и Россия, около 50 % взрослого населения имеют избыточную массу тела, что в гендерном соотношении составляет 28,5% женщин и 15 % мужчин [8; 9]. При сохранении таких высоких темпов роста ожирения к 2025 г. ожидается двукратное увеличение числа страдающих МС [9; 10]. Каждый год заболевания, связанные с избыточной массой тела, становятся причиной более 1 млн. случаев смертей в мире [10].

Представляет научный интерес аналитическая работа группы американских ученых, изучивших корреляцию осложнений у пациентов Covid-19 страдающих МС. Выявлена закономерность увеличения количества осложнений и их тяжесть у людей с избыточной массой тела. Так, на каждые пять единиц увеличения показателя индекса массы тела (ИМТ) на 28% увеличивалась вероятность госпитализации больных с Covid-19 (отношение шансов (OR) 1.28, 95% доверительный интервал (CI) 1.00 to 1.47, n=5), на 10% увеличивалась летальность (OR 1.10, 95% CI 1.05 to 1.16, n=15) [11].

Отдельного внимания заслуживают работы французских ученых, показывающих увеличение риска более чем в 7 раз развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и назначения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с ИМТ>35 кг/м² по сравнению с пациентами с ИМТ<25 кг/м² [12].

Также, в США при анализе данных пациентов с Covid-19 в возрасте до 60 лет было отмечено,

что больные с ИМТ>30 кг/м² в 1,8 раза чаще попадали в отделение интенсивной терапии, а пациенты с ИМТ>35 кг/м² – в 3,6 раза, соответственно [7]. При этом выявлено, что ожирение усиливает риск тромбоза, протромботическую диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию и венозную тромбоземболию [13]. Риск госпитализации в отделение интенсивной терапии при ассоциации Covid-19 и МС повышался на 32% (OR, 1,32 [95% CI, 1,14-1,53]), ИВЛ на 45% (OR, 1,45 [95% CI, 1,28-1,65]), ОРДС на 36% (OR, 1,36 [95% CI, 1,12-1,66]) и смертности на 19% (OR, 1,19 [95% CI, 1,08-1,31]) [14].

Исследования показывают, что пациенты с МС очень восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, при этом инфицированность и тяжесть течения заболевания тем выше, чем выражение проявления МС (OR 7,00; 95% CI, 6,11 - 8,01) [15]. Скорректированный OR был выше у пациентов с АГ (OR, 2,53; 95% CI, 2,40 - 2,68), ожирением (OR, 2,20; 95% CI, 2,10 - 2,32), сахарным диабетом (OR, 1,41; 95 % CI 1,33–1,48), гиперлипидемией (OR 1,70; 95% CI 1,56–1,74) [15].

Известно, что МС тесно связан с дисфункцией жировой ткани при ожирении, в то же время, наличие сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, хронический респираторные и сердечно-сосудистые заболевания ухудшают прогноз течения Covid-19 [3]. В литературе освещается феномен «метаболически здорового ожирения», однако все авторы едины во мнении, что компенсаторный механизм организма продолжается относительно недолгий период времени. Именно длительность присутствия в организме человека большого массива висцерального жира играют ключевую роль в развитии ассоциированных осложнений, в первую очередь нарушений углеводного и липидного обмена, а также кардиальных расстройств.

При избыточной массе тела в определенных местах в организме образуется депо жировой ткани, преимущественно в подкожной жировой клетчатке, висцеральной жировой ткани, желтом костном мозге, молочных железах, сальнике. Увеличение массы жировой ткани потенцирует системное действие тканевого ангиотензина II, что, в конечном итоге, нарушает микроциркуляцию, эластичность сосудистой стенки и приводит к ее гипертрофии, прогрессированию атеросклероза, росту сосудистого сопротивления, инициации АГ и развитию хронической сердечной недостаточности.

Достоверно изучено, что возбудитель новой коронавирусной инфекции проникает в организм человека через входные ворота, которыми являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Проникновение

РНК SARS-CoV-2 в клетки мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) – является начальным этапом заражения. Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, особенно альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, сердца, центральной нервной системы, почек, мочевого пузыря, пищевода, подвздошной кишки, паренхимы поджелудочной железы. Жировая ткань имеет большую концентрацию рецепторов ACE2, что облегчает проникновение в клетки коронавируса SARS-CoV-2 [16].

Исследования жировой ткани пациентов, умерших от Covid-19 подтвердили предположения, что жировая ткань является резервуаром вируса SARS-CoV-2. Вероятно гематогенное проникновение вируса в жировую ткань, учитывая его очень высокое сродство к рецепторам на клетках-мишенях [17]. Что предполагает маскировку вируса как от иммунного воздействия организма, так и, соответственно, от терапевтического и даже, возможно, профилактического воздействия.

Изменения профиля Т-лимфоцитов при ожирении нарушает адаптивный иммунный ответ. Как следствие организм не способен сдерживать репликацию вируса [18; 19].

МС, в основном за счет выраженной висцеральной жировой ткани, является источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Эти пациенты имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α/TNF-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1/IL-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6/IL-6), ангиотензиногена (AGT), лептина, свободных жирных кислот (FFA), которые являются ключевыми в патогенезе МС [20].

Одновременно с этим, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и коагулопатии лежит в основе увеличения секреции интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α/TNF-α) жировой тканью при инсулинорезистентности, вызванной ожирением [21]. При этом повышается концентрация фибринолитического ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), а повышенная экспрессия и секреция PAI-1 гепатоцитами и эндотелиальными клетками индуцируются инсулином, липопротеинами, богатыми триглицеридами, как и фактор фон Виллебранда (VWF), который также повышен при инсулинорезистентных состояниях, что свидетельствует о существовании индуцированной инсулинорезистентностью эндотелиальной дисфункции [21; 22].

Также, в лабораторных условиях подтверждено повышенное клеточное связывание и инфицирование вирусом SARS-CoV-2 происходит из-за повышенной экспрессии ACE2 в легких, почках, сердце и поджелудочной железе, что было показано в эксперименте на грызунах [23; 24]. Качественное снижение экспрессии белка ACE2 в легких мышей с СД происходило после введения инсулина [24]. Применение агониста глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) показало восстановление сниженной экспрессии мРНК в легких крыс с диабетом [25]. Применение статинов так же снижают экспрессию сердечного белка ACE2, что подтверждено как в лабораторном эксперименте у крыс [26; 27], так и находит подтверждение в клинической практике [28].

Задержка активации опосредованного клетками Th1 иммунитета и поздний гипервоспалительный ответ характерен для пациентов с СД [4]. Повышение уровня воспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтного состояния наблюдается у людей с ожирением еще до заражения SARS-CoV-2. Таким образом, нарушается сбалансированная работа иммунной системы организма и запускается каскад воспалительных реакций, что негативно сказывается на возможности организма бороться с вирусом. Активация процессов иммунного воспаления, приводящая к нарушению регуляции образования цитокинов, и, вслед за этим, – нарушению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Инфекция SARS-CoV-2 может усиливать повышение воспалительных цитокинов, что приводит к цитокиновому шторму, а также к повреждению эндотелия и тромбозу [29].

Провоцирующим фактором в развитии тяжелой формы Covid-19 может стать существовавшая ранее дисфункция эндотелия, наблюдаемая, например, на ранней стадии атеросклероза у пациентов с МС. Обнаружение вирусных элементов в эндотелиальных клетках и скопление провоспалительных клеток с доказательствами гибели как эндотелиоцитов, так и макрофагов, и лимфоцитов [16], предположительно подтверждает, что ассоциированный Covid-19 эндотелиит может объяснить системное нарушение функции микроциркуляции в различных сосудистых руслах и их клинические последствия. Это, несомненно, предполагает соответствующую терапию для стабилизации эндотелия при одновременной борьбе с репликацией вируса у пациентов с МС [22].

В течении тяжелой формы COVID-19 на основании исследований отмечается перекрестная связь между воспалением и коагуляцией, что проявляется значительным повышением белков острой фазы при весьма высоких показателях уровня D-димеров (маркер тромбоза) даже в слу-

чаях отсутствия диссеминированного внутрисосудистого свертывания [29]. D-димер позволяет в комплексе оценить сразу два фактора: коагуляцию и фибринолиз. Маркер дает возможность своевременно обнаружить дисбаланс между ними в случае заболеваний кровеносной системы. Таким образом вторичный тромбоз воспаления, как следствие высокая частота венозной тромбоэмболии может играть решающую роль в развитии тяжелой формы Covid-19 [29; 30].

До 2002 г. считалось, что коронавирусы у человека вызывают только лёгкие респираторные инфекции, а также гастроэнтерит у новорождённых. В 2002–2003 гг. была зафиксирована вспышка инфекции SARS-CoV-1 с развитием тяжёлого острого респираторного синдрома, в 2012 г. — вспышка инфекции MERS-CoV. В 2019 г. была зарегистрирована вспышка Covid-19, которая переросла в пандемию. Сравнительный анализ обеих эпидемий SARS-CoV выявляет некоторые закономерности, при более тяжелом проявлении инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Так, например, можно заметить некоторое сходство механизма заражения, клинических проявлений, а также как и при эпидемии Covid-19 из-за SARS-CoV-2 более высокий уровень смертности во время эпидемии SARS из-за SARS-CoV-1 в 2003 году был у мужчин [31]. Этот половой диморфизм объясняется различиями в половых стероидных гормонах и количеством сцепленных с X-хромосомами генов, модулирующих иммунитет [32; 33]. Таким образом, похоже, что защитный эффект эстрогенной среды может объяснить половую предвзятость в выживаемости при Covid-19.

Более того, долгосрочные последствия нарушения регуляции метаболизма были выявлены у пациентов через 12 лет после заражения SARS-CoV-1 с 2003 по 2004 год [6], что выводит на первый план вопросы изучения реабилитационных последствий Covid-19, в частности реабилитации последствий Covid-19 у больных с МС.

В виду количества осложнений, с которыми пациенты с МС инфицированные SARS-CoV-2 нуждались не только в госпитализации, но и реабилитационных мероприятиях, еще более остро выделяет проблему МС, чем в «благоприятный» период, до распространения новой коронавирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа проведенных исследований прослеживается негативная взаимосвязь между поражением вирусом SARS-CoV-2 и наличием МС. Так, пациенты с МС более восприимчивы к инфицированию новым коронавирусом. Наличие повышенного количества разнообразных проявлений патогенеза МС таких как инсулинре-

зистентность, повышенная экспрессия ACE2, ранее существовавшая эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтное состояние, вызванное дисрегуляцией адипоцитокинов могут играть решающую роль в развитии тяжелой формы Covid-19 и смертельно опасных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cucinotta D., Vanelli M. Who Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
2. Dyer O. Covid-19: delta infections threaten herd immunity vaccine strategy. *BMJ.* 2021;374. doi:10.1136/bmj.n1933.
3. Worldometer. Доступно на <https://www.worldometers.info/coronavirus> Ссылка активна 29 May 2022.
4. «A Chronicle on the SARS Epidemic». *Chinese Law & Government.* 2003;36(4):12–15. doi:10.2753/CLG0009-4609360412.
5. Chan K. S., Zheng J. P., Mok Y. W., Li Y. M., Liu Y. N., Chu C. M., Ip M. S. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology.* 2003;8(Suppl 1):36-40. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x.
6. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu Ch., Wu J., Xu L., Li X., Liu H., Yin P., Li K., Zhao J., Li Y., Wang X., Li Y., Zhang Q., Xu G., Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z.
7. Petrilli C. M., Jones S. A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K. A., Cerfolio R. J., Francois F., Horwitz L. I. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ (Clinical research ed).* 2020;369:m1966. doi:10.1101/2020.04.08.20057794.
8. Лобанова М. В. Метаболический синдром или синдром «X». *Медицинский журнал.* 2008;24(2):105-109. doi:http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3391.
9. Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы

профилактики и лечения. Эффективная фармако-терапия. 2013;55:52-63.

10. Кастуева Н. Д., Цидаева Т. И., Беликова З. Ф., Майсурадзе Л. В. Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2019;(26)2:162-172. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-162-172.

11. Sawadogo W., Tsegaye M., Gizaw A., Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19 – associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2022;0:e000375. doi:10.1136/bmjnp-2021-000375.

12. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-99. doi:10.1002/oby.22831.

13. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-22. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708. doi:0.1182/blood-2013-05-427708.

14. Ghoneim S., Butt M. U., Hamid O., Shah A., Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open*. 2020;8:100057. doi:10.1016/j.metop.2020.100057.

15. Denson J. L., Gillet A. S., Zu Y., Brown M., Pham T., Yoshida Y., Mauvais-Jarvis F., Douglas I. S., Moore M, Tea K., Wetherbie A., Stevens R., Lefante J., Shaffer J. G., Armaignac D. L., Belden K. A., Kaufman M., Heavner S. F., Danesh V. C., Cheruku S. R., St Hill C. A., Boman K., Deo N., Bansal V., Kumar V. K., Walkey A. J., Kashyap R. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2140568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4056.

16. 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. doi: 10.1161/circulationaha.120.047659.

17. Ryan P. M., Caplice N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1191-94. doi:10.1002/oby.22843.

18. Geen W. D., Beck M. A. Obesity impairs the adaptive immune response to the influenza virus. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Suppl 5):S406-S409. doi:10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.

19. Dicker D., Bettini S., Farpour-Lambert N., Frühbeck G., Golan R., Goossens G., Halford J., O'Malley G. Obesity and COVID-19: the two sides of the coin. *Obes Facts* 2020;13(4):430-438. doi:10.1159/000510005.

20. Mraz M., Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-R127. doi:10.1530/JOE-14-0283.

21. Демьяненко И. А., Ткач А. В. Функциональная морфология жировой ткани и её роль в формировании метаболического синдрома. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;1(11):51-60. doi:10.37279/224-6444-2021-11-1-51-60.

22. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A, S., Mehra M. R., Schuepbach R. A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–18. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

23. Asselta R., Paraboschi E. M., Mantovani A., Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10087-98. doi: 10.18632/aging.103415.

24. Roca-Ho H., Riera M., Palau, Pascual J., Soler M. J. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563. doi: 10.3390/ijms18030563.

25. Romani-Pérez M., Outeiriño-Iglesias V., Moya C. M. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559–69. doi:10.1210/en.2014-1685.

26. Shin Y. H., Min J. J., Lee J. H. The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. 2017;32(5):618-27. doi:10.1007/s00380-016-0936-5.

27. Tikoo K., Patel Gr., Kumar S. Tissue-specific regulation of ACE2 in the atorvastatin model of rabbit atherosclerosis: the role of histone epigenetic modifications. *Biochem Pharmacol*. 2015;93(3):343-351. doi: 10.1016/j.bcp.2014.11.013.

28. Qin X. T. Effect of atorvastatin on ACE2 expression in pressure overload induced cardiac hypertrophy in rats. *Zhong Nan Da XueXue Bao Yi Xue Ban*. 2008;33(5):438–42.

29. Levy M., Hunt B. J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):744–51. doi:10.1002/rth2.12400.

30. Yanai H. Obesity is a major driver of COVID-19. *Cardiol Res.* 2020;11(5):353–54. doi:10.14740/cr11118.

31. Carlberg J., Chong D. S. Do men have a higher mortality rate from Severe Acute Respiratory Syndrome than women? *Am J Epidemiol.* 2004;159(3):229–31. doi: 10.1093/aje/kwh056.

32. Libert C., Dejager L., Pinheiro Y. The X chromosome in immune functions: when the chromosome matters. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(8):594–604. doi:10.1038/nri2815.

33. Klein S. L., Flanagan K. L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. doi:10.1038/nri.2016.90.

REFERENCES

1. Cucinotta D., Vanelli M. Who Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.

2. Dyer O. Covid-19: delta infections threaten herd immunity vaccine strategy. *BMJ* 2021;374. doi:10.1136/bmj.n1933.

3. Worldometer. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus> Accessed 29 May 2022.

4. «A Chronicle on the SARS Epidemic». *Chinese Law & Government.* 2003;36(4):12–15. doi:10.2753/CLG0009-4609360412.

5. Chan K. S., Zheng J. P., Mok Y. W., Li Y. M., Liu Y. N., Chu C. M., Ip M. S. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology.* 2003;8(Suppl 1):36–40. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x.

6. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu Ch., Wu J., Xu L., Li X., Liu H., Yin P., Li K., Zhao J., Li Y., Wang X., Li Y., Zhang Q., Xu G., Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z.

7. Petrilli C. M., Jones S. A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K. A., Cerfolio R. J., Francois F., Horwitz L. I. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ (Clinical research ed).* 2020;369:m1966. doi:10.1101/2020.04.08.20057794.

8. Lobanova M. V. Metabolic syndrome or «X» syndrome. *Medical Journal.* 2008;24(2):105–109. (In Russ.). doi:<http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3391>.

9. Kalashnikova M. F. Metabolic syndrome: a modern view on problems, methods of prevention and treatment. *effective pharmacotherapy.* 2013;55:52–63. (In Russ.).

10. Kastueva N. D., Tsidaeva T. I., Belikova Z. F., Maisuradze L. V. Pathogenetic aspects of the metabolic syndrome in women of reproductive age (literature review). *Kuban Scientific and*

Medical Bulletin. 2019;(26)2:162–172. (In Russ.) doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-162-172.

11. Sawadogo W., Tsegaye M., Gizaw A., Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19 – associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2022;0:e000375. doi:10.1136/bmjnp-2021-000375.

12. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195–99. doi:10.1002/oby.22831.

13. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415–22. doi:10.1182/blood-2013-05-427708.

14. Ghoneim S., Butt M.U., Hamid O., Shah A., Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open.* 2020;8:100057. doi:10.1016/j.metop.2020.100057.

15. Denson J. L., Gillet A. S., Zu Y., Brown M., Pham T., Yoshida Y., Mauvais-Jarvis F., Douglas I. S., Moore M, Tea K., Wetherbie A., Stevens R., Lefante J., Shaffer J. G., Armaignac D. L., Belden K. A., Kaufman M., Heavner S. F., Danesh V. C., Cheruku S. R., St Hill C. A., Boman K., Deo N., Bansal V., Kumar V. K., Walkey A. J., Kashyap R. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4056.

16. 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. doi: 10.1161/circulationaha.120.047659.

17. Ryan P. M., Caplice N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1191–94. doi:10.1002/oby.22843.

18. Geen W. D., Beck M. A. Obesity impairs the adaptive immune response to the influenza virus. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl 5):S406–S409 doi:10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.

19. Dicker D., Bettini S., Farpour-Lambert N., Frühbeck G., Golan R., Goossens G., Halford J., O'Malley G. Obesity and COVID-19: the two sides of the coin. *Obes Facts* 2020;13(4):430–438. doi:10.1159/000510005.

20. Mraz M., Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade

- inflammation. *J Endocrinol.* 2014;222(3):R113-R127. doi:10.1530/JOE-14-0283.
21. Demyanenko I. A., Tkach A. V. Functional morphology of adipose tissue and its role in the formation of metabolic syndrome *Crimean journal of experimental and clinical medicine.* 2021;1(11):51-60. (In Russ.). doi:10.37279/2224-6444-2021-11-1-51-60.
22. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A. S., Mehra M. R., Schuepbach R. A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–18. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
23. Asselta R., Paraboschi E. M., Mantovani A., Duga S.. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10087-98. doi:10.18632/aging.103415.
24. Roca-Ho H., Riera M., Palau., Pascual J., Soler M.J. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):563. doi: 10.3390/ijms18030563.
25. Romaní-Pérez M., Outeiriño-Iglesias V., Moya C. M. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015;156(10):3559–69. doi:10.1210/en.2014-1685.
26. Shin Y. H., Min J. J., Lee J. H. The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. 2017;32(5):618-27. doi:10.1007/s00380-016-0936-5.
27. Tikoo K., Patel Gr., Kumar S. Tissue-specific regulation of ACE2 in the atorvastatin model of rabbit atherosclerosis: the role of histone epigenetic modifications. *Biochem Pharmacol.* 2015;93(3):343-51. doi:10.1016/j.bcp.2014.11.013.
28. Qin X. T. Effect of atorvastatin on ACE2 expression in pressure overload induced cardiac hypertrophy in rats. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban.* 2008;33(5):438–42.
29. Levy M., Hunt B. J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: an illustrated review. *ResPract Thromb Haemost.* 2020;4(5):744–51. doi:10.1002/rth2.12400.
30. Yanai H. Obesity is a major driver of COVID-19. *Cardiol Res.* 2020;11(5):353–54. doi: 10.14740/cr1118.
31. Carlberg J., Chong D. S. Do men have a higher mortality rate from Severe Acute Respiratory Syndrome than women? *Am J Epidemiol.* 2004;159(3):229-31. doi: 10.1093/aje/kwh056.
32. Libert C., Dejager L., Pinheiro Y. The X chromosome in immune functions: when the chromosome matters. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(8):594-604. doi:10.1038/nri2815.
33. Klein S. L., Flanagan K. L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-638. doi:10.1038/nri.2016.90.

УДК 616.441-008.63

ПРОБЛЕМА ПОВТОРНОГО РОСТА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ АБЛЯЦИИ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Петров В. Г.^{1,2}, Бакшеев Е. Г.¹, Ивашина Е. Г.², Созонов А. И.¹, Егорин А. А.³, Ермакова А. А.¹,
Ермакова П. А.¹

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, 625008, г. Тюмень, Россия, ул. Одесская, 54, РФ

²Многопрофильный центр семейной медицины «ЮниМед», 625000, г. Тюмень, Россия, ул.8 Марта, 2/5, РФ

³ГАЗУ ТО «МКМЦ Медицинский город», 625000, г. Тюмень, Россия, ул. Барнаульская, д.32, РФ

Для корреспонденции: Петров Виктор Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней,
e-mail: v_doc@mail.ru

For correspondence: Petrov V. G., Professor of the Department of Surgical Diseases, e-mail: v_doc@mail.ru

Информация об авторах:

Petrov V. G., <https://orcid.org/0000-0001-7484-1652>;

Bakshyev Ye. G., <https://orcid.org/0000-0003-4889-2389>;

Ivashina Ye. G., <https://orcid.org/0000-0001-8948-6358>;

Sozonov A. I., <https://orcid.org/0000-0003-1530-099X>;

Yegorin A. A., <https://orcid.org/0000-0002-1126-6133>;

Yermakova A. A., <https://orcid.org/0000-0002-0723-0189>;

Yermakova P. A., <https://orcid.org/0000-0002-6919-8137>.

РЕЗЮМЕ

Термическая абляция (ТА) доброкачественных узлов щитовидной железы (ЩЖ) является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому вмешательству, поскольку в большинстве случаев приводит к уменьшению их объема и исчезновению клинической симптоматики. Однако исследования отдаленных результатов ТА показали вероятность возникновения повторного роста, что вызывает необходимость проводить адекватный контроль за пациентом после ее проведения. Возобновление роста может потребовать дополнительной более полной ТА.

В работе проведен анализ самого понятия «возобновление роста». Большинство исследователей считают, что возобновление роста - это увеличение объема узла более чем на 50% по сравнению с минимально зарегистрированным по результатам сонографического динамического контроля.

Основным фактором, приводящим к повторному росту узла ЩЖ после ТА, является недостаточный прогрев отдельных его участков. В работе проведен анализ вероятности недостаточного прогрева отдельных участков узла в зависимости от его размеров, кровоснабжения, прилегания к нему жизненно важных органов и структур шеи. Наибольшей эффективности ТА возможно достигнуть путем достаточной термической обработки периферической части узла, однако радиаторные свойства крови, определяющее отвод значительной части, поставляемой в ткани тепловой энергии, могут привести к недостаточной термической обработке периферической части узла.

Возобновление роста узла не связано с его малигнизацией. ТА не приводит к озлокачествлению и не приводит к значимым изменениям в ткани ЩЖ, прилежащей к узлу.

Оптимальными сроками наблюдения пациентов после сеанса ТА являются: через 3 месяца для оценки начальных эффектов ТА и анализа функции ЩЖ, затем через 6 и 12 месяцев, для оценки уменьшения объема опухоли и наличия оставшихся жизнеспособных участков, далее при положительной динамике последующее УЗИ ЩЖ возможно провести через 1-2 года.

Ключевые слова: узловый зоб, термическая абляция, лазерная абляция, радиочастотная абляция.

THE PROBLEM OF RE-GROWTH OF BENIGN THYROID NODULES AFTER THE THERMAL ABLATION AND THE WAYS OF ITS SOLVING.

Petrov V. G.^{1,2}, Bakshyev E. G.¹, Ivashina E. G.², Sozonov A. I.¹, Egorin A. A.³, Ermakova A. A.¹, Ermakova P. A.¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia,

²Multidisciplinary family medicine center «UniMed», Tyumen, Russia,

³Medical center «Medical City», Tyumen, Russia,

SUMMARY

Thermal ablation (TA) of benign thyroid nodules is an effective and safe alternative method as compared to surgical intervention, since in most cases it leads to the decrease in their volume and disappearance of clinical symptoms. However, the studies of the long-term results of TA have shown the probability of recurrence of growth which requires the adequate monitoring of the patient after this procedure and more complete TA.

The paper analyzes concept of «recurrence of growth itself». Most researchers believe that the recurrence

of growth is an increase in the node volume by more than 50% compared to the minimum recorded index taken from the sonographic dynamic control.

The main factor leading to re-growth of the thyroid nodule after TA is insufficient heating of its individual sections. The paper analyzes the probability of insufficient heating of noder individual sections depending on its size, blood supply, adjacent of vital organs to it as well as the structures of the neck. The highest efficiency of TA can be achieved by sufficient heating treatment of the peripheral part of the node, however, the blood radiator properties which determine the removal of the significant part of the thermal energy supplied to the tissue, can lead to insufficient heating treatment of the peripheral part of the node.

The recurrence of nodular growth is not associated with its malignancy. TA does not lead to malignancy and significant changes in the thyroid tissue adjacent to the node.

The optimal follow-up periods for patients after a TA session are the following: within 3 months to assess the initial effects of TA and analyze the thyroid gland function, then in 6 and 12 months to assess the reduction in tumor volume and the presence of remaining viable areas and in the presence of positive dynamics, the ultrasound examination of the thyroid gland can be performed in 1-2 years.

Keywords: nodular goiter, thermal ablation, laser ablation, radiofrequency ablation.

Узлы щитовидной железы (ЩЖ) выявляются при сонографическом исследовании у 10–70% взрослых [1; 2]. Большинство этих узлов являются доброкачественными, а частота рака составляет всего 2,2–12,4 на 100 000 [3]. Доброкачественные узлы ЩЖ могут вызывать компрессионный синдром. Ранее оперативное вмешательство было основным метом лечения при увеличении ЩЖ. Однако после ее проведения сохраняется косметический дефект в виде рубца на шее. Кроме того, большинству пациентов после операции необходим постоянный прием тироксина для предотвращения гипотиреоза, который имеет побочные эффекты, такие как фибрилляция предсердий и остеопороз [4]. Появившиеся в последнее время миниинвазивные методы термической абляции (ТА) позволяют значительно уменьшить размеры узловых образований ЩЖ, предотвратить необходимость проведения оперативного вмешательства, а, следовательно, избежать развития гипотиреоза. Наибольшее распространение из этих методов получили лазерная абляция (ЛА), которая получила наибольшее распространение в странах Европы и России, и радиочастотная абляция (РЧА), получившая распространение в странах Азии – Южной Кореи и Китае [5-7]. В настоящее время ТА широко используется не только для лечения одноузловой доброкачественной патологии ЩЖ, но и для лечения двустороннего многоузлового зоба и даже рецидивирующего рака ЩЖ [7; 8]. ТА доброкачественных узлов ЩЖ была внедрена в клиническую практику в начале 2000-х годов [9]. Были установлены ее эффективность и безопасность [10; 11]. С 2010-х годов были опубликованы исследования, в которых сообщалось о результатах наблюдения за пациентами, перенесшими ЛА и РЧА узлов ЩЖ более 3 лет [12; 13]. Первоначальные публикации отражали относительно краткосрочные наблюдения, в основном не более 1 года. В данных работах обычно считалось, что успешным лечением является уменьшение объема узла на 50% или бо-

лее и исчезновение компрессионного синдрома. Однако при накоплении результатов наблюдения в течение более 2 лет появились сообщения о возобновлении роста узлов и рецидива клинической симптоматики [14; 15]. Некоторым пациентам с рецидивом назначали дополнительную терапию ТА [16; 17].

Факт вероятности возникновения повторного роста поставил перед исследователями ряд вопросов. Что считать рецидивом после ранее проведенной ТА? Что служит предикторами возобновления роста узлов? Существует ли вероятность малигнизации доброкачественных узлов после термического воздействия?

Для ответа на эти вопросы нами был проведен компьютерный поиск в базе данных MEDLINE, Pub Med (www.pubmed.gov), US National Library of Medicine National Institutes of Health. Основная поисковая стратегия была разработана для поиска статей на английском языке, посвященных ТА узлов ЩЖ с 2000 по 2021 год. Ключевые слова: Laser ablation of benign thyroid nodules, Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules, Long-Term Outcomes of Thermal Ablation, Thyroid Nodules, Regrowth, Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules.

Первым и достаточно важным вопросом касательно рецидива заболевания после ТА является определение самого понятия «возобновление роста». Для определения повторного роста узлов после ТА различные авторы используют различные критерии, в результате чего частота рецидивов в течение 3 лет в различных исследованиях варьирует от 5,0 до 24,0%. Между тем, необходимость стандартизации этого определения диктуется тем, что, во-первых, необходима стандартизация отчетов о возобновлении роста, во-вторых, проверка скорости возобновления роста и, наконец, разработка плана ведения пациентов с возобновлением роста.

Были предложены различные определения повторного роста, в том числе увеличение объ-

ема узла более чем на 50% по сравнению с минимальным зарегистрированным объемом [18; 19], увеличение объема узла на 20% больше, чем объем через 1 год после лечения [20], увеличение объема узла в сравнении с его исходным объемом [21]. В ряде исследований рецидив определялся путем выявления нового кровотока в узлах на общей площади абляции или / и увеличения объема узла более чем на 50% по сравнению с предыдущим УЗИ [12; 13; 21; 22]. JS Sim и соавторы указывают, что определение «возобновление роста», достигшее наибольшего консенсуса среди большинства исследователей – это увеличение объема узла более, чем на 50% по сравнению с минимально зарегистрированным по результатам сонографического динамического контроля [23].

В основе ЛА и РЧА лежит локальный нагрев ткани узла ЩЖ, что позволяет разрушать опухолевые клетки при сохранении нормального состояния прилегающей паренхимы. Гипертермия ткани при температуре 50–55°C в течение 4–6 мин вызывает необратимое повреждение клеток, которое получило название «коагуляционный некроз» [24]. Дальнейшее уменьшение узлов после термического воздействия в основном связано с прогрессирующей реабсорбцией некротического материала макрофагами и заменой воспалительной ткани фиброзным рубцом [25]. Термическое повреждение при ТА зависит от достигнутой температуры ткани и продолжительности нагрева. Тепловое повреждение вызывает гибель клеток в течение нескольких дней. Р. Mertyna и соавторы в своем исследовании показали, что критическая температура, необходимая для индуцирования гибели клеток, должна достигать не менее 41–64°C для опухолевых тканей, а для нормальной ткани 30–77°C [26]. На основании имеющихся экспериментальных и клинических данных G. Gambelunghe и соавторы пришли к выводу, что для достижения необратимой коагуляции тканей необходимо поддерживать температуру 50°C не менее 5 минут [27].

Возобновление роста узла связано с недостаточным прогревом отдельных участков ткани узла, которое не приводит к некрозу этого участка. Повторное увеличение узла ЩЖ происходит за счет краевого разрастания, т.е. разрастания ткани, расположенной по периферии узла, которая, как правило подвергается наименьшему термическому воздействию [16; 28].

Возобновление роста узлов ЩЖ после ТА имеет свои закономерности. Так постепенное уменьшение их объема наблюдается до двух лет, а рецидивирование, как правило, наблюдается через 3–5 лет. [12; 21; 29]. JS Sim и соавторы подробно описали закономерности возобновления роста. В своем исследовании авторы измерили

объем узла через 1, 3 или 6 и 12 месяцев, и далее каждый год. Повторный рост начинался через 12 месяцев и становился более заметным через 2–4 года наблюдения. Вторичный пик отрастания появлялся спустя в сроки более 5 лет. Авторы предположили, что этот отсроченный рост происходит за счет разрастания медленно растущих не полностью обработанных периферических отделов узла, что предполагает проведение дополнительной абляции для предотвращения повторного роста и достижения хорошего терапевтического эффекта ТА [16].

Для адекватной оценки процесса возобновления роста узла после ТА авторы разделяли в нем две области: центрально расположенного гипоэхогенного удаленного объема (V_a) и периферически расположенной жизнеспособной области, которая является результатом недостаточного воздействия тепловой энергии на периферическую часть узла (V_v). Общий объем узла (V_t) рассчитывается по формуле: $V_t = V_a + V_v$. (рис.1)

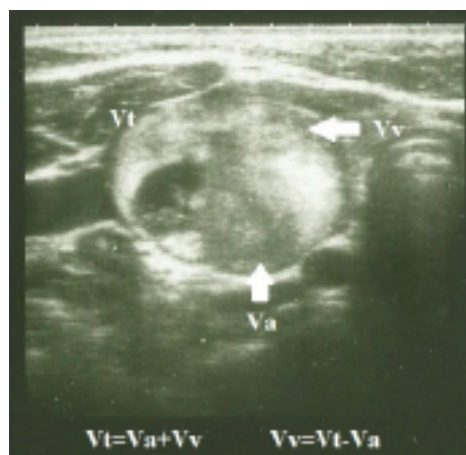


Рис.1. УЗИ ЩЖ пациентки С. 53 лет. 13 месяцев назад пациентке выполнена ЛА узла правой доли ЩЖ. Исходный размер узла был 36x24x32 мм (13,1 см³). Через 6 месяцев узел уменьшился в размерах более чем на 50% (24x19x25 мм (5,5 см³). На данном УЗИ видно, что адекватно обработанная тепловой энергией часть (V_a), которая выглядит как гипоэхогенная зона, имеет размер 22x16x22мм (3,7 см³). Увеличение объема узла (V_t) (36x23x30 мм (11,9 см³)) произошло за счет периферической зоны (V_v), подвергшейся недостаточному термическому воздействию. Объем V_v составил 8,2 см³.

Как правило объем периферически расположенной области V_v в ближайшие сроки после ТА практически невозможно измерить при проведении УЗИ, однако ее можно рассчитать по формуле: $V_v = V_t - V_a$.

Повторный рост обычно является результатом роста V_v . Вскоре после процедуры объем V_v , как

правило, невелик и он мало влияет на изменение в этот период. В ближайшие сроки после ТА уменьшение V_t происходит за счет уменьшения объема V_a . Если в ближайшие 2 года происходит увеличение объема V_v , оно компенсируется уменьшением объема V_a . Если отдельно отслеживать увеличение объема V_v , то даже на ранних стадиях, когда еще нет увеличения объема узла, можно предположить вероятность повторного роста и провести дополнительный сеанс ТА [16].

Какие же факторы влияют на сохранение объема необработанной ткани узла, достаточного для возобновления роста узла?

Для оценки эффекта ТА многие авторы используют коэффициент уменьшения объема (volume reduction ration - VRR). Он рассчитывается по формуле:

$$VRR \% = ((\text{начальный объем} - \text{конечный объем}) \times 100) / \text{начальный объем}.$$

HS Ahn и соавторы предложили для оценки эффективности ТА разделить факторы, приводящие к рецидиву, разделить на внутренние факторы (сонографические признаки: объем узла, его плотность, четкость контуров), так и внешние факторы (связанные с проведением процедуры: наличие недостаточно обработанной области, сохранение васкуляризации узла после термического воздействия, количество сеансов ТА) [30]. Внешние факторы коррелировали с терапевтическим успехом в течение первых 6 месяцев наблюдения, но эти факторы не показали статистической значимости для терапевтического успеха и VRR через 1 год после лечения. Однако четкость края узла достоверно коррелировала с эффективностью ТА через 1 год после процедуры. Авторы при наблюдении за четырьмя нечетко очерченными узлами, подвергшихся ТА, в двух наблюдениях констатировали неэффективность лечения, заключающееся в повторном росте узлов через год. Оба эти узла были у одного пациента и имели конгломератную структуру. Во время ТА узлы имели плохо очерченные границы, которые отделяли его от паренхимы железы. На основании этого авторы сделали вывод, что нечеткая граница может свидетельствовать о неэффективности лечения из-за неполной абляции, вызванной плохой демаркацией между узлом и нормальной паренхимой железы. С другой стороны, четко очерченный край позволяет выполнить полную абляцию вокруг границы узла, увеличивая вероятность успешного лечения. G. Gambelunghe и соавторы продемонстрировали, что эффективность ЛА можно предсказать по морфологии узлов. Четко очерченные узлы, как правило, лучше реагировали на лечение по сравнению с конгломератными. Авторы предположили, что повышенная васкуляризация узловых конгломератов, которая может

способствовать рассеиванию тепла, подаваемого с помощью лазерного волокна, может объяснить этот феномен [31].

Исходный объем узла является основной переменной, влияющей на долгосрочные результаты, позволяющие достигнуть VRR более чем на 50% через 1 год, скорости повторного роста и нормализации функции ЩЖ. Результаты многих исследований подтверждают эту точку зрения: чем больше исходный объем узла ЩЖ, тем выше скорость повторного роста и ниже VRR после термического воздействия. [1; 32]. Хотя есть мнение ряда авторов, указывающих на то, что нет никакой корреляции между исходным объемом узла и долгосрочными результатами лечения. Однако таких исследований гораздо меньше, и они имеют низкую доказательную базу [21; 33-35].

Большинство исследований показывают, что имеется непосредственная связь между базовым объемом узлов и VRR после ТА. НК Lim и соавторы показали, что для узлов с исходным объемом менее 10 см^3 после в среднем 1,7 сеансов ТА окончательный VRR составлял 94,5%, тогда как для узлов размером более 20 см^3 окончательный VRR составлял 88,2% в среднем после 3,8 обработок [13]. Их множественный линейный регрессионный анализ показал, что начальный объем узлов с большой достоверностью был независимым фактором, предсказывающим окончательный VRR. S. Bernardi и соавторы при изучении отдаленных результатов ЛА и РЧА обнаружили связь между исходным объемом узла и необходимостью повторного сеанса ТА [17]. Для РЧА базовый объем узла $22,1 \text{ см}^3$ и однолетний VRR менее 66% являлись предиктором повторного сеанса, а для ЛА необходимость в повторной ТА возникала при базовом объеме $14,5 \text{ см}^3$ и однолетнем VRR менее 54%. M. Deandrea и соавторы показали, что узлы объемом менее 10 см^3 после РЧА уменьшились на 82%, тогда как более крупные узлы объемом $10-20 \text{ см}^3$ и более 20 см^3 уменьшились на 75% и 65% соответственно [32].

G. Gambelunghe и соавторы сообщили, что ТА была эффективной для лечения автономно функционирующих узлов ЩЖ, особенно когда исходный их объем был небольшим [36]. Авторы сделали вывод, что исходный объем узлов является важным прогностическим фактором эффективности ТА. Проведенный R. Cesareo и соавторами метаанализ также показал, что исходный объем узлов является важным предиктором скорости нормализации тиреоидного статуса после ТА гиперфункционирующих узлов [37].

В Wang и соавторы в своем исследовании показали, что средний объем узлов у пациентов с рецидивом заболевания был значительно больше, чем у пациентов без рецидива. Авторы, от-

мечая меньшую эффективность ТА при крупных узлах, указывают, что при ее проведении трудно контролировать полноту абляции в трехмерном пространстве при плоскостной сонографической визуализации [22]. Другим фактором неполной абляции авторы считают возникновение во время процедуры неровной гиперэхогенной области, которая увеличивается во время процедуры, что в конечном итоге затрудняет контроль полноты абляции ткани узла. О затруднении суждения о границах термического воздействия во время ТА также указывают другие исследователи [12].

По мнению ряда исследователей, есть связь между эффективностью ТА крупных узлов и необходимостью проведения нескольких сеансов. Н.К. Lim и соавторы показали, что удовлетворительного VRR можно достичь за счет многократных сеансов лечения. Авторам удалось достигнуть более чем 90% VRR через 4 года с помощью многократных сеансов РЧА [13]. J.Y. Nuh и соавторы в своем исследовании сравнивали результат РЧА доброкачественных узлов ЩЖ за один сеанс и за два сеанса. Их результаты показали, что РЧА за один сеанс позволила добиться значительно уменьшения объема и удовлетворительного клинического ответа у большинства пациентов, но дополнительный сеанс РЧА был эффективен у пациентов с большими узлами (более 20 см³) [38]. Другие авторы также указывают, что более крупные узлы требуют большего количества сеансов лечения для полного удаления всей их периферии, чего не может быть достигнуто за один сеанс [11; 13; 39].

Однако существует противоположная точка зрения. Так M. Deandrea и соавторы сообщили об отсутствии разницы VRR после однократного и многократных сеансов РЧА [32]. В метаанализе эффективности ТА в лечении доброкачественных нефункционирующих солидных узлов ЩЖ P. Trimboli и соавторы сообщили об отсутствии разницы VRR после однократного и многократных сеансов ЛА [40]. Противоположность выводов, по нашему мнению, связана не с числом проведенных сеансов ТА, а с контролем обработки периферии узла. Так в своих метаанализах E.J. Na и соавторы и S.J. Cho и соавторы указывая, что долгосрочные результаты РЧА были выше, чем у ЛА, связывают эту разницу лишь с тем, что при РЧА можно более эффективно контролировать периферически расположенные жизнеспособные ткани узла, чем при ЛА. [41; 42].

Для более эффективного термического воздействия и увеличения некроза ткани крупных узлов было предложено одновременное введение двух и более кварцевых волокон при проведении ЛА, а также повышение выходной мощности лазерного луча до 5 Вт [21]. Однако при увели-

чении выходной мощности до 5 Вт у пациентов возникает жгучая боль во время ЛА, увеличивается риск карбонизации волокна, что приводит к уменьшению площади абляции. Кроме того, при использовании нескольких кварцевых волокон есть вероятность возникновения пареза гортани и описан временный паралич голосовых связок [43]. Другим важным недостатком данной методики является плохой обзор зоны термического воздействия при сонографическом контроле в режиме реального времени. При двухмерном изображении акустическое затемнение от волокна, расположенного выше, препятствует контролю термической обработки участков узла, вокруг второго волокна, расположенного ниже. В связи с этим данная методика имеет свои ограничения, по крайней мере в узлах небольшого объема [44].

По нашему мнению, для лучшей обработки периферических участков узла важно не увеличение числа введенных устройств доставки энергии, а возможность с помощью передвижения одного такого устройства подводить тепловую энергию к различным его отделам. Для полноты абляции крупных узлов статичное положение кончика электрода при РЧА и кварцевого волокна при ЛА в одной точке узла (особенно в центре) скорее всего является неэффективным для крупных узлов, поскольку энергия теплового воздействия скорее всего будет минимальной в периферических отделах. Для минимизации краевого отращения необходимо последовательное продвижение устройства доставки энергии во все участки узла, в особенности в его периферийные отделы. Для этого E.J. Na и соавторы предположили метод «движущегося импульса» [45]. Авторы сравнили исходы РЧА методом «движущегося импульса» (moving-shot technique - MST) и методом «фиксированного электрода» (fixed electrode technique - FET), проведя эксперимент на ткани бычьей печени ex-vivo. Результаты эксперимента показали, что абляция продолжительностью более 30 секунд электродом, зафиксированным в одном и том же положении, не приводит к эффективному увеличению объема абляции. А вот перемещение электрода через 30 сек может более эффективно создать большой объем абляции.

Однако близкое подведение кончика устройства, поставляющего тепловую энергию, к краю узла чревато осложнениями, связанными с повреждением органов и тканей, прилежащих к ЩЖ. Если небольшой узел, как правило, окружен паренхимой железы, то с увеличением его размеров окружающая его паренхима либо истончается, либо исчезает полностью, и узел прилежит непосредственно к «критическим структурам», таким как трахея, пищевод, возвратный гортанный нерв [46], блуждающий нерв, симпа-

тический ганглий [47], кровеносные сосуды [48]. Из-за боязни повредить прилежащие к узлу жизненно важные структуры, врач целенаправленно уменьшает мощность и продолжительность ТА в тех частях узла, которые к ним прилежат, что приводит к неполной абляции последних и повышает вероятность возникновения рецидива [12; 49]. В. Wang и соавторы наблюдали более высокий процент рецидива в группе пациентов, у которых узел прилежал к жизненно важным структурам, таким как возвратный нерв, трахея, общая сонная артерия [22].

С целью предотвращения возникновения осложнений, связанных с повреждением жизненно важных структур, ряд авторов указывают на необходимость четкой сонографической визуализации во время проведения процедуры [47]. E.J. Na и соавторы сообщили о травме такой жизненно важной структуры, прилежащих к ЩЖ, как шейный симпатический ганглий [48]. Авторы заключили, что тщательный сонографический мониторинг во время процедуры необходим для снижения вероятности возникновения осложнений подобного рода.

Другим приемом, направленным на защиту жизненно важных структур для повышения безопасности процедуры и более полной абляции периферии узла, является метод гидродиссекции. С помощью инфильтрации клетчаточных пространств шеи, прилегающих к ЩЖ, можно отвести от узла общую сонную артерию и общую яремную вену, что позволит более уверенно проводить ТА, особенно его периферических отделов. В настоящее время для этого многие авторы предлагают использовать физиологический раствор [50; 51].

Еще один фактор, влияющий на долгосрочные результаты, это поставленная энергия. Однако, корреляция между площадью некроза узла и количеством выделяемой энергии остается спорной. S. Bernardi и соавторы сообщили, что при РЧА с порогом 1360 Дж/мл приводит к VRR более 50%, а РЧА с порогом 918 Дж/мл значительно увеличивается необходимость повторного сеанса ТА [17]. P. Trimboli и соавторы [52] так же обнаружили связь между передаваемой энергией и VRR в узлах менее 10 см³ через 1 год, а M. Deandrea и соавторы продемонстрировали, что доставка 756 Дж/мл и 2670 Дж/мл давала вероятность VRR более 50% у 50% и 99% пациентов соответственно через 1 год [53].

Однако есть противоположное мнение ряда исследователей, которые считают, что нет достоверной связи между доставленной энергией и вероятностью рецидива. Так в H. Døssing и соавторы в своем исследовании не обнаружили статистически значимой корреляции между объемом

выделенной энергии и уменьшением объема узла [12]. Это говорит о том, что у каждого конкретного пациента непросто определить оптимальный уровень энергии. Более того, ряд исследователей указывают на то, что иногда низкий уровень энергии может привести к значительному уменьшению объема узла [54].

Логичность мнения авторов, указывающих на отсутствие связи между количеством выделенной энергией и VRR узла ЩЖ, станет очевидной, если учесть, что существует фактор, с которым есть больше оснований связывать успешность или безуспешность ТА. Этим фактором является васкуляризация узла. Большинству доброкачественных узлов ЩЖ характерна перенодулярная васкуляризация, которая и определяет недостаточный прогрев ткани в периферических отделах узла за счет значительного теплоотвода, которым обладает кровь.

Радиаторные свойства крови, определяющее отвод значительной части, поставляемой в ткани тепловой энергии, подробно описали в своем исследовании E.J. Na и соавторы [45]. Авторы провели эксперимент на печени теленка, проводя перфузию через ее ткань раствора Рингера, эмитирующего кровотоки. В эксперименте проводился нагрев ткани и измерялось время и площадь нагрева как в участках, находящихся вблизи крупных сосудов (воротной вены и печеночной артерии), так и паренхимы печени, расположенной на удалении от них. Было доказано, что время, необходимое для достижения температуры, при которой происходит денатурация белка и цитодеструкция, было значительно больше вблизи крупных сосудов. Авторы указали, что поглощение тепла остается серьезной проблемой для адекватной тепловой терапии опухолевых поражений вблизи кровеносных сосудов *in situ*.

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что васкуляризация узлов влияет как на VRR узла после теплового воздействия, так и на скорость повторного роста и, следовательно, отдаленные результаты ТА [55-57]. Так H.S. Ahn и соавторы в своем исследовании показали, что васкуляризация жизнеспособной ткани по периферии узла является важным фактором, влияющим на VRR [30]. Васкуляризация также является фактором, влияющим на возобновление роста [57]. Если при ТА узел имеет богатую васкуляризацию, либо она развивается в нем в ходе динамического наблюдения, то такой узел имеет изначально значительный потенциал для повторного роста. [14; 58]. C. Offi и соавторы сообщили, что васкуляризация была независимым фактором, связанным с возобновлением роста узла [56]. B. Wang и соавторы и H.K. Lim и соавторы в своих исследованиях показали, что узлы в группе пациентов, у которых

наблюдался повторный рост, имели гораздо более богатую васкуляризацию, чем в группе пациентов, у которых отсутствовал повторный рост после ТА [13; 22].

Как же проводить контроль за узлом после ТА, для ранней диагностики повторного роста узла?

В опубликованном руководстве по использованию абляции под визуальным контролем при доброкачественных узлах ЩЖ Европейской тиреоидологической ассоциации [59] авторы рекомендуют для динамического наблюдения за пациентами, перенесшими процедуру ТА, контролировать биохимические показатели (ТТГ) и проводить УЗИ ЩЖ в следующие сроки:

- через 3 месяца для оценки начальных эффектов ТА и анализа функции ЩЖ;
- через 6 и 12 месяцев, для оценки уменьшения объема опухоли и наличия оставшихся жизнеспособных участков, поскольку к этому времени почти всегда достигается максимальное уменьшение объема узла;
- при положительной динамике последующее УЗИ ЩЖ возможно провести через 1-2 года, поскольку к этому сроку как правило наблюдается максимальное уменьшение объема узла.

Длительное регулярное исследование тиреоидного статуса при изначально отсутствующем тиреотоксикозе как правило не требуется (за исключением гиперфункционирующих узлов). Однако сонографический контроль необходимо проводить и в отдаленные сроки, поскольку часть обработанных узлов вырастает снова через 3-5 лет, что может потребовать повторной процедуры ТА либо оперативного лечения. [12; 21].

Многие авторы рекомендуют при возобновлении роста узла ЩЖ проводить его повторную биопсию, поскольку повторный рост может быть потенциальным признаком недооцененной злокачественности [13; 14]. Однако этот тезис является спорным! При комплексной оценке данных УЗИ и результатов ТАБ вероятность ложноотрицательного результата перед проведением ТА можно свести к минимуму. В тоже время, вероятность озлокачествления доброкачественных узлов после ТА маловероятна. М.С. На с соавторы, изучив столбики ткани узлов у 16 пациентов, подвергшейся процедуре РЧА, установили, что канцерогенный эффект и повреждение нормальной ткани ЩЖ, прилегающей к зоне термического воздействия, отсутствует. [34]. S. Piana и соавторы при изучении морфологических изменений в узлах ЩЖ у 22 пациентов, перенесших оперативное вмешательство после ранее произведенной ЛА доброкачественных узлов, в котором возникла необходимость из-за повторного роста, так же

не обнаружили озлокачествления узлов и изменений в прилегающей к ним паренхиме ЩЖ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, основанные на изучении ближайших сроков после проведения процедуры ТА, показали безопасность таких миниинвазивных методик лечения узловой патологии ЩЖ, как ЛА и РЧА. ТА - это миниинвазивное вмешательство, не вызывающее или вызывающее минимальное повреждение нормальной перинодулярной ткани. Это относительно недорогая процедура, ее легко контролировать, и она дает удовлетворительный долгосрочный клинический эффект у большинства пациентов с доброкачественными солидными узлами ЩЖ.

Недостатком является то, что процедура сильно зависит от умений и навыков врача, который ее выполняет, от его умения хорошо ориентироваться в условиях плоскостной сонографической визуализации.

По мере накопления данных о долгосрочных результатах лечения, стало очевидно, что проблема повторного роста узлов после ТА является актуальной. Следует понимать, что возобновление роста, которое наблюдается как правило через 2-3 года, происходит из плохо обработанной периферической части узла. Пациентам с крупными узлами или не полностью исчезнувшей клинической симптоматикой может потребоваться повторное проведение процедуры ТА для достижения долгосрочного удовлетворительного эффекта.

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

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gharib H, Hegedus L, Pacella C M, Baek J H, Papini E. Clinical review: nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3949–3957. doi: 10.1210/jc.2013-1806.
2. Papini E, Pacella C M, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, Hegedus L. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28:601–618. doi: 10.1016/j.beem.2014.02.004.
3. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, Baek J H. Treatment of benign thyroid nodules: comparison of surgery with radiofrequency ablation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36:1321–1325. doi: 10.3174/ajnr. A4276.

4. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:3926–3934. doi: 10.1210/jc.2012-2570.
5. Spiezia S, Vitale G Di, Somma C, Pio Assanti A, Ciccarelli A, Lombardi G, Colao A. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomyous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid.* 2013; 13:941–947. doi: 10.1089/105072503322511346. 55.
6. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract.* 2004; 10:269–275. doi: 10.4158/EP.10.3.269.
7. Ji Hong M, Baek J H, Choi Y J, Lee J H, Lim H K, Shong Y K, Hong S J. Radiofrequency ablation is a thyroid function-preserving treatment for patients with bilateral benign thyroid nodules. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26:55–61. doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.015
8. Lim H K, Cho S J, Baek J H, Lee K D, Son C W, Son J M, Baek S M. US-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: efficacy and safety in a large population. *Korean J Radiol.* 2019;20(12):1653–1661. doi: 10.3348/kjr.2019.0192.
9. Pacella C M, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, Pacella S, Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiol.* 2000; 217(3):673-677. doi:10.1148/radiology.217.3.r00dc09673.
10. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, Pacella S, Valle D, Pacella C M. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or followup. *Thyroid.* 2007;17:229–235. doi: 10.1089/thy.2006.0204.
11. Jeong W K, Baek J H, Rhim H, Kim Y S, Kwak M S, Jeong H J, Lee D. “Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging followup in 236 patients,” *Eur Radiol.* 2008;18(6):1244–1250. doi: 10.1007/s00330-008-0880-6
12. Døssing H, Bennedbæk F N, Hegedus L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):123–128. doi:10.1530/EJE-11-0220
13. Lim H K, Lee J H, Ha E J, Sung J Y, Kim J K, Baek J H. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol.* 2013;23 (4):1044–1049. doi: 10.1007/s00330-012-2671-3.
14. 2017 Thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean society of thyroid radiology. *Korean J Radiol.* 2018;19 (4):632–655. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.632.
15. Baek J H. Factors related to the efficacy of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. *Ultrasonography.* 2017;36 (4):385-386. doi: 10.14366/usg.17034
16. Sim JS, Baek J H, Lee J, Cho W, Jung S I. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. *Int J Hyperthermia.* 2017;33 (8):905–910. doi: 10.1080/02656736.2017.1309083
17. Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallaro M, Deandrea M, Giusti M, Mormile A, Negro R, Palermo A, Papini E, Pasqualini V, Raggiunti B, Rossi D, Sconfienza L M, Solbiati L, Spiezia S, Tina D, Vera L, Stacul F, Mauri G. Five-year results of radiofrequency and laser ablation of benign thyroid nodules: a multicenter study from the Italian minimally invasive treatments of the thyroid group. *Thyroid.* 2020; 30 (12):1759–1770. doi: 10.1089/thy.2020.0202.
18. Haugen B R, Alexander E K, Bible K C, Doherty G M, Mandel S J, Nikiforov Y E, Pacini F, Randolph G W, Sawka A M, Schlumberger M, Schuff K G, Sherman S I, Sosa J A, Steward D L, Tuttle R M, Wartofsky L. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
19. Mauri G, Pacella C M, Papini E, Solbiati L, Goldberg S N, Ahmed M, Sconfienza L M. Image-Guided thyroid ablation: proposal for standardization of terminology and reporting criteria. *Thyroid.* 2019;29(5):611–618. doi:10.1089/thy.2018.0604
20. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, De Feo P, Riganti F, Misischi I, Di Stasio E, Pacella C M. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):3653–3659. doi:10.1210/jc.2014-1826.
21. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella C M. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid.* 2010;20(11):1253–1261. doi: 10.1089/thy.2010.0189
22. Wang B, Han Z Y, Yu J, Cheng Z, Liu F, Yu X L, Chen C, Liu J, Liang P. Factors related to recurrence of the benign non-functioning thyroid nodules after percutaneous microwave ablation. *Int*

- J Hyperthermia. 2017;33(4):459-464. doi: 10.1080/02656736.2016.1274058.
23. Sim J S, Baek J H. Long-Term Outcomes of Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules: The Issue of Regrowth. *Int J Endocrinol*. 2021; 2021:9922509. doi:10.1155/2021/9922509
24. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
25. Cakir B, Ugras N S, Gul K, Ersoy R, Korukluoglu B. Initial report of the results of percutaneous laser ablation of benign cold thyroid nodules: evaluation of histopathological changes after 2 years. *Endocr Pathol*. 2009; 20:170–176. doi: 10.1007/s12022-009-9081-3.
26. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu Z J, Halpern E, Goldberg W, Goldberg S N. Radiofrequency ablation: Variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18:647–54 doi:10.1016 / j. jvir.2007.02.033
27. Gambelunghe G, Bini V, Stefanetti E, Colella R, Monacelli M, Avenia N, De Feo P. Thyroid nodule morphology affects the efficacy of ultrasound-guided interstitial laser ablation: A nested case-control study. *Int J Hyperthermia*. 2014; 30:7, 486-489. doi:10.3109/02656736.2014.963701
28. Baek J H, Moon W J, Kim Y S, Lee J H, Lee D. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *World J Surg*. 2009; 33:1971–1977. doi:10.1007/s00268-009-0130-3.
29. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti A P, Deandrea M, Limone P P, Macchia P E, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid*. 2009; 19:219–225. doi:10.1089 / th.2008.0202.
30. Ahn H S, Kim S J, Park S H, Seo M. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: evaluation of the treatment efficacy using ultrasonography. *Ultrasonography*. 2016;35(3):244–252. doi:10.14366/usg.15083.
31. Gambelunghe G, Bini V, Stefanetti E, Colella R, Monacelli M, Avenia N, De Feo P. Thyroid nodule morphology affects the efficacy of ultrasound-guided interstitial laser ablation: a nested case-control study. *Int J Hyperthermia*. 2014; 30:486–489. doi.org/10.3109/02656736.2014.963701
32. Deandrea M, Trimboli P, Garino F, Mormile A., Magliona G., Ramunni M., Giovanella L., Limone P. P. 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. doi: 10.1210/jc.2018-02808.
33. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, De Feo P, Riganti F, Misischi I, Di Stasio E, Pacella C M. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):3653–3659. doi:10.1210/jc.2014-1826.
34. Ha S M, Shin J Y, Baek J H, Song D E, Chung S R, Choi Y J, Lee J H. Does radiofrequency ablation induce neoplastic changes in benign thyroid nodules: a preliminary study. *Endocrinol Metab*. 2019;34(2):169–178. doi: 10.3803/enm.2019.34.2.169.
35. Jung S L, Baek J H, Lee J H, Shong Y K, Sung J Y, Kim K S, Lee D, Kim J H, Baek S M, Sim J S, Na D G. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a prospective multicenter study. *Korean J Radiol*. 2018;19(1):167–174. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.167.
36. Gambelunghe G, Stefanetti E, Colella R, Monacelli M, Avenia N, De Feo P. A single session of laser ablation for toxic thyroid nodules: three-year follow-up results. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(5):631–635. doi: 10.1080/02656736.2018.1437931.
37. Cesareo R, Palermo A, Benvenuto D, Cella E, Pasqualini V, Bernardi S, Stacul F, Angeletti S, Mauri G, Ciccozzi M, Trimboli P. Efficacy of radiofrequency ablation in autonomous functioning thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(1):37–44. doi: 10.1007/s11154-019-09487-y.
38. Huh J. Y., Baek J. H., Choi H., Kim J. K., Lee J. H. Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session-prospective randomized study. *Radiology*. 2012;263(3):909–916. doi: 10.1148/radiol.12111300.
39. Baek J H, Kim Y S, Lee D, Huh J Y, Lee J H. Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194:1137–1142. doi: 10.2214/AJR.09.3372.
40. Trimboli P, Castellana M, Sconfienza L M, Virili C, Pescatori L C, Cesareo R, Giorgino F, Negro R, Giovanella L, Mauri G. Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019; 67:35–43. doi:10.1007/s12020-019-02019-3.
41. Ha E J, Baek J H, Kim K W, Pyo J, Lee J H, Baek S H, Døssing H, Hegedüs L. 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(5):1903–1911. doi: 10.1210/jc.2014-4077. doi: 10.1210 / jc.2014-4077.

42. Cho S. J., Baek J. H., Chung S. R., Choi Y. J., Lee J. H. Long-term results of thermal ablation of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol. Metab.* 2020; 35:339–350. doi: 10.3803 / EnM.2020.35.2.339

43. Pacella C M, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, Pacella S, Toscano V, Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology.* 2004; 232:272–280. doi:10.1148/radiol.2321021368.

44. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, Deandrea M, Limone P P, Macchia P E, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009; 19:219–225. doi:10.1089/thy.2008.0202.

45. Ha E J, Baek J H, Lee J H. Moving-shot versus fixed electrode techniques for radiofrequency ablation: comparison in an ex-vivo bovine liver tissue model. *Korean J Radiol.* 2014;15(6):836–843. doi:10.3348/kjr.2014.15.6.836.

46. Shin J H, Baek J H, Ha E J, Lee J H. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: basic principles and clinical application. *Int J Endocrinol* 2012;919650. doi: 10.1155/2012/919650

47. Shin J E, Baek J H, Ha E J, Choi Y J, Choi W J, Lee J H. Ultrasound features of middle cervical sympathetic ganglion. *Clin J Pain.* 2015; 31:909–913. doi: 10.1097/AJP.0000000000000184.

48. Ha E J, Baek J H, Lee J H. Ultrasonography-based thyroïdal and perithyroidal anatomy and its clinical significance. *Korean J Radiol.* 2015; 16:749–766. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.749

49. Cass S P. Ultrasound-guided nerve hydrodissection: what is it? A review of the literature. *Curr Sports Med Rep.* 2016; 15:20–22. doi: 10.1249/JSR.0000000000000226.

50. Chen E A, Neeman Z, Lee F T, Kam A, Wood B. Thermal protection with 5% dextrose solution blanket during radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006; 29:1093–1096. doi: 10.1007/s00270-004-6216-2

51. Farrell M A, Charboneau J W, Callstrom M R, Reading C C, Engen D E, Blute M L. Paranephric water instillation: a technique to prevent bowel injury during percutaneous renal radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181:1315–1317. doi: 10.2214/ajr.181.5.1811315.

52. Trimboli P., Deandrea M. Treating thyroid nodules by radiofrequency: is the delivered energy correlated with the volume reduction rate? a pilot study. *Endocrine.* 2020;69(3):682–687. doi: 10.1007/s12020-020-02275-8

53. Deandrea M, Trimboli P, Mormile A, Cont A T, Milan L, Buffet C, Giovanella L, Limone P P, Poirée S, Leenhardt L, Russ G. Determining an energy threshold for optimal volume reduction of benign thyroid nodules treated by radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2021;31(7):5189–5197. doi: 10.1007/s00330-020-07532-y.

54. Amabile G, Rotondi M, De Chiara G, Silvestri A, Di Filippo B, Bellastella A, Chiovato L. Low-energy interstitial laser photocoagulation for treatment of nonfunctioning thyroid nodules: therapeutic outcome in relation to pretreatment and treatment parameters. *Thyroid.* 2006; 16:749–755. doi:10.1089/thy.2006.16.749.

55. Park H S, Baek J H, Park A W, Chung S R, Choi Y J, Lee J H. Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):615–623. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.615.

56. Offi C, Garberoglio S, Antonelli G, Esposito M G, Brancaccio U, Misso C, D’Ambrosio E, Pace D, Spiezia S. The ablation of thyroid nodule’s afferent arteries before radiofrequency ablation: preliminary data. *Front Endocrinol.* 2021;11 doi:10.3389/fendo.2020.565000.

57. Baek J. H. Factors related to the recurrence of benign thyroid nodules after thermal ablation. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(8):957–958. doi: 10.1080/02656736.2017.1364791.

58. Ha E J, Baek J H, Che Y, Chou Y H, Fukunari N, Kim J H, Lin W C, My L T, Na D G, Quek L H H, Wu M H, Yamakado K, Zhou J. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: recommendations from the asian conference on tumor ablation task force. *Ultrasonography.* 2021;40(1):75–82. doi:10.14366/usg.20112.

59. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020 Jul;9(4):172–185. doi: 10.1159/000508484.

60. Piana S, Riganti F, Froio E, Andrioli M, Pacella C M, Valcavi R. Pathological findings of thyroid nodules after percutaneous laser ablation: a series of 22 cases with cyto-histological correlation. *Endocr Pathol.* 2012;23(2):94–100. doi: 10.1007/s12022-012-9192-0.

УДК 616-008.63

ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ПРИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Солдатова О. В., Абрамова К. И., Федорец А. В., Капитанова Л. Э.

Кафедра внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Солдатова Ольга Валерьевна, ассистент кафедры внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: olgasolda@mail.ru

For correspondence: Olga V. Soldatova, Assistant of Internal Medicine №1 department, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: olgasolda@mail.ru

Information about authors:

Soldatova O. V., <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>

Abramova K. I., <https://orcid.org/0000-0002-3535-6870>

Fedorets A. V., <https://orcid.org/0000-0001-6079-1527>

Kapitanova L. E., <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>

РЕЗЮМЕ

Изменения микробиоты кишечника могут играть первостепенную роль в определении клинического исхода COVID-19 с сопутствующими состояниями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и т. д. Кроме того, COVID-19 может также предрасполагать инфицированных людей к гипергликемии. Взаимодействуя с другими факторами риска, гипергликемия способна модулировать иммунные и воспалительные реакции, тем самым предопределяя тяжелую форму течения COVID-19 с возможным летальным исходом. Результатами последних исследований в области особенностей профилактики и регуляции течения COVID-19 стало то, что нормальный состав и гомеостаз микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека оказывает крайне положительное влияние на выздоровление у пациентов с сахарным диабетом. Прием пробиотиков снижает заболеваемость и риск возникновения осложнений со стороны дыхательной системы. В обзоре рассмотрены изменения в качественном составе микробиоты желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом во время COVID-19, доказана польза применения пробиотиков для контроля уровня глюкозы и повышения защитных свойств иммунной системы. Выявленная причинно-следственная связь между адаптивной иммунной системой и микробиотой кишечника приводит к снижению риска заражения у данной группы пациентов, а также минимизирует негативные последствия и осложнения со стороны других органов и систем. Прием пробиотиков устраняет дисбаланс состава микробиоты и значительно улучшает течение COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, микробиота, пробиотики

CHANGES IN THE GUT MICROBIOTA IN COVID-19 PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Soldatova O. V., Abramova K. I., Fedorets A. V., Kapitanova L. E.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Changes in the gut microbiota may play a pivotal role in determining the clinical outcome of COVID-19 with comorbid conditions such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity, etc. In addition, COVID-19 may also predispose infected individuals to hyperglycemia. By interacting with other risk factors, hyperglycemia may modulate immune and inflammatory responses, thereby predisposing patients to severe COVID-19 and possible death. The results of recent research in the field of prevention and regulation of the course of COVID-19 have shown that the normal composition of the human gastrointestinal microbiota has an extremely positive effect on recovery in patients with diabetes mellitus. Taking probiotics reduces morbidity and the risk of complications from the respiratory system. The review considers changes in the qualitative composition of the microbiota of the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus during COVID-19, and proves the benefits of using probiotics to control glucose levels and increase the protective properties of the immune system. A causal relationship has been identified between the adaptive immune system and the intestinal microbiota, which contributes to reducing the risk of infection in such patients, as well as minimizing negative consequences and complications from other organs and systems. Taking probiotics normalizes the imbalance in the composition of the microbiota and significantly improves the course of COVID-19.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus, microbiota, probiotics

Коронавирусная инфекция в настоящее время является актуальным объектом исследования. Вирус относится к РНК-содержащим вирусам с шиповидными проекциями на поверхности, придающие вид короны. Особый интерес пред-

ставляет поиск эффективных методов лечения и профилактики, снижение риска возникновения осложнений и неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов с ослабленным иммунитетом. В эту группу входят больные с такими

хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, онкологические болезни. В данном обзоре рассматриваются пациенты повышенного риска неблагоприятных исходов, а именно пациенты с СД в анамнезе. Интересно отметить, что у таких пациентов наблюдается общий дисбаланс микробиоты кишечника, называемый дисбиозом. Как было доказано, сам по себе дисбиоз кишечника имеет непосредственную корреляционную связь с возникновением и тяжестью многих внутренних болезней инфекционной и неинфекционной природы. Существуют данные о том, что коррекция дисбиоза кишечной микробиоты может стать весьма перспективным методом профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции и косвенного способа снижения уровня глюкозы крови у таких больных [1]. Основная задача работы заключается в анализе изменения качественного состава микробиома у пациентов с СД, заболевших COVID-19, и обосновании положительного влияния от перорального приема пробиотиков у данной когорты больных.

Цель работы — раскрыть потенциал кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 для снижения риска возникновения осложнений со стороны систем и органов у больных сахарным диабетом в условиях пандемии.

В недавно опубликованном исследовании был проведен анализ клинических испытаний, посвященных оценке эффективности использования пробиотиков при новой коронавирусной инфекции у больных СД [2]. Когорту из 70 пациентов госпиталя Умберто Примо Университета Сапиенца (Рим, Италия), госпитализированных по поводу COVID-19, разделили по группам: 1-я получала стандартную терапию, 2-я группа в дополнение к стандартной терапии получала пероральные пробиотики [3]. Пробиотическая и контрольная группы были сопоставимы по антропометрическим показателям и факторам, связанным с COVID-19. Лекарственная форма пробиотика, применяемая в этом исследовании, содержала смесь бифидобактерий и лактобактерий: *Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246 и *B. lactis* DSM 32247 (швейцарский продукт под названием Sivomixx800) [4]. У группы, которая принимала пробиотики, по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию, наступало более быстрое облегчение симптомов, а предполагаемый риск развития дыхательной недостаточности был в 8 раз ниже. Все пациенты в этой группе выжили (по сравнению с 9% смертности в контрольной группе).

Изначально пробиотики использовались в экспериментальных исследованиях преимущественно для разработки противокоронавирусных вакцин, а не для непосредственного лечения коронавирусной инфекции [5]. Эксперименты на животных и клеточных линиях показали, что некоторые пробиотики, включая штаммы *L. casei*, *L. plantarum* и *L. salivarius*, могут быть полезны для разработки вакцин против коронавируса и лечения диабета, так как прием пробиотиков усиливал пролиферацию Т-клеток CD4 и CD8 в лимфоидных органах животных, а также увеличивал продукцию противовоспалительных цитокинов, секрецию антител, и, что не маловажно, незначительно снижал уровень глюкозы. Таким образом, иммунизация положительно влияет на течение заболевания у пациентов с СД [6].

Были предложены ферментированные определенными штаммами продукты для ограничения распространения воспаления при COVID-19. Механизмы этих благоприятных эффектов зависели от конкретных штаммов и включали: снижение уровня циркулирующей глюкозы, повышение толерантности к глюкозе, положительное влияние на гомеостаз кишечной микробиоты, барьерную функцию и воспаление. Большинство полезных пробиотиков было обнаружено среди *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Оба вида являются основными компонентами микробиоты кишечника человека и известны своей антибактериальной и противовирусной активностью [5; 6].

Множество потенциальных механизмов, связей и взаимодействий между хозяином и вирусом влияют на риск заражения COVID-19, тяжесть течения и клинические исходы у пациентов с диабетом. Среди этих механизмов важную роль играет метаболическая эндотоксемия, характерная для сахарного диабета 2 типа (СД2), а также взаимодействия в осях кишечник-легкие и кишечник-мозг, которые участвуют в нейровоспалении и воспалительной реакции легких при COVID-19 [7].

Новые данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции иммунной системы может быть связующим звеном между тяжестью течения COVID-19, диабетом и микробиотой. И врожденный, и адаптивный иммунитет нарушены при сахарном диабете как 2-го, так и 1-го типа, хотя механизмы иммунной дисрегуляции различны [8]. Естественные клетки-киллеры (NK), хорошо известные как защита от вирусных патогенов и иммунорегуляторов, также связаны с развитием СД1, СД2 и с изменениями микробиоты кишечника [9]. В частности, количество кишечных NK-клеток, секретирующих интерлейкин-17 (IL-17), коррелирует с высокой численностью *Bacteroidales* и низкой численностью *Clostridiales* в кишечнике мышей с диабетом без ожирения. В

модели этих мышей однократное воздействие антибиотика в раннем возрасте вызывало дисбиоз кишечника и ускоряло развитие данного заболевания. Кроме того, оценка микробиоты кишечника показала, что четырех таксономических групп (*Enterococcus*, *Blautia*, *Enterobacteriaceae* и *Akkermansia*) было значительно больше, а четырех других групп (*Muribaculaceae*, *Clostridiales*, *Oscillospira* и *Ruminococcus*) было значительно меньше у экспериментальных мышей по сравнению с контрольной группой, что указывает на важную роль нарушений микробиома кишечника в раннем возрасте и развитии СД1. Иммунизация кишечника мышей увеличивала продукцию клеток CD4, CD8 и цитокинов, а также усиливала секрецию антител, тем самым устраняя дисбиоз кишечника у мышей [10].

Опасные для жизни симптомы и осложнения COVID-19 вызваны гипертвоспалением из-за сложной иммунной дисрегуляции, включающей нейтрофилию, лимфоцитопению, снижение T-клеточного иммунитета и гиперпродукцию медиаторов воспаления. Поэтому особенно примечательно, что определенные штаммы пробиотиков обладают штамм-специфической иммуномодулирующей способностью против респираторных вирусных инфекций. Согласно опубликованным исследованиям, в мышинной модели с СД2 гипергликемия и резистентность к инсулину контролировались механизмом, включающим адаптивную иммунную систему и кишечную микробиоту [11]. В этой модели иммунная система мыши была запущена процессом «иммунизации», которая осуществлялась при помощи подкожной инъекцией гомогенизированного разбавленного экстракта кишечной микробиоты мышей с диабетом. Месяц спустя две группы мышей (иммунизированные и неиммунизированные) получали диету с высоким содержанием жиров в течение 2 месяцев, с целью стимулировать развитие метаболических особенностей. Иммунизация предотвращала гипергликемию и резистентность к инсулину дозозависимым образом в ответ на повышенное потребление жиров. Точно так же исследования на мышах показали, что микробиота кишечника сама по себе может влиять и противодействовать генетически детерминированному состоянию, которое predisполагает мышей к фенотипу СД2 [12]. Изменения кишечной микробиоты в этих мышинных моделях показали бедность на *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и большое количество *Bacteroides* по сравнению с мышами без патологии. Вводимые пробиотики в виде *L. Casei*, *L. plantarum* и *L. Salivarius*, *B. Lactis* участвовали в ограничении дисбиоза кишечника, транслокации липополисахаридов в висцеральные жировые ткани, умень-

шении ожирения и проявлений СД2 в мышинных моделях [13].

Исследования на мышинных моделях показали, что кишечная микробиота и ее компоненты активируют рецепторы эндотелия кишечника, такие как Toll-like и NOD-like рецепторы, что приводит к активации IL-17 – наиболее выраженного провоспалительного цитокина, а данные составляющие играют решающую роль не только во врожденном иммунитете, но и в патогенезе СД 1 и 2 типов [14]. Нисходящий путь, включающий множество посредников и рецепторов (например, интерферон- γ , Foxp3, NOD1 и NOD2), участвует в усилении кишечной микробиотой механизмов, связанных с T-helper 17 (Th17). Клетки Th17 также являются активными участниками оси кишечника-легкие. В недавнем исследовании, была изучена роль биопептидов (гликоцин F и лактококцин G) из *Lactococcus lactis* и *Lactobacillus Plantarum*. Эти пептиды обладают высоким сродством связывания с белками S, N и протеазой 3CL, которые в свою очередь находятся на поверхности вируса COVID-19. Кроме того, было обнаружено, что лактококцин G имеет высокое сродство к белку RdRp. Повышение миграции клеток Th17 в легкие усиливает аутоиммунный ответ и усугубляет воспаление легких в мышинной модели. Стимуляцию миграции Th17 в свою очередь вызывает повышенное содержание *Bacteroides* в микробиоте кишечника. Следовательно, снижение их содержания за счет применения пробиотиков, в состав которых входят *L. Casei*, *L. plantarum* и *L. Salivarius*, *B. Lactis*, препятствует возникновению воспаления в легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты недавних исследований демонстрируют неоспоримую роль нормализации и гомеостаза кишечной микробиоты как в модификации адаптивной иммунной системы, так и в контроле над гипергликемией. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что среда в кишечнике человека может существенно влиять на регуляцию гликемии и течение сахарного диабета. Доказательной базой возможности регуляции гликемии и чувствительности рецепторов к инсулину посредством активации адаптивного иммунитета с помощью коррекции кишечной микробиоты, являются результаты проведенных исследований. Основываясь на данных об эффективном применении пробиотиков при вирусных и других инфекционных заболеваниях у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, можно рекомендовать сбалансированную диету, включающую про-, пре- и симбиотики, для контроля уровня глюкозы и поддержки иммунной системы во время пандемии COVID-19.

Перед научным сообществом стоит задача раскрыть полезный потенциал кишечной микробиоты для укрепления иммунной защиты человека не только от COVID-19, но и от других новых инфекций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mak J. W.Y, Chan F. K. L., Siew S. Ng. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:644–645. doi:10.1016/S2468-1253(20)30122-9
2. D’Ettorre G., Ceccarelli G., Marazzato M., Campagna G, Pinacchio C., Alessandri F., Ruberto F., Rossi G., Celani L., Scagnolari C., Mastropietro C., Trinchieri V., Recchia G., Mauro V., Antonelli G., Pugliese F., Maria Mastroianni C. M. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389.
3. Dhama K., Sharun K., Tiwari R. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16:1232–38. doi:10.1080/21645515.2020.1735227.
4. Zhou J., Li C., Zhao G. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv.* 2017;15;3(11):eaao4966. doi: 10.1126/sciadv.aao4966.
5. Jagielski P., Łuszczki E., Wnęk D. Associations of Nutritional Behavior and Gut Microbiota with the Risk of COVID-19 in Healthy Young Adults in Poland. *Nutrients.* 2022;14(2):350. doi:10.3390/nu14020350.
6. Snigdha M., Debapriya M., Swati M. Food-based probiotics: Functional dietary ingredients. *Probiotics.* 2022;257-275.
7. Zhang X. S., Li J., Krautkramer K. A. Antibiotic-induced acceleration of type 1 diabetes alters maturation of innate intestinal immunity. 2018;7:e37816. doi:10.7554/eLife.37816.
8. De Giorgi L., Sorini C., Cosorich I., Ferrarese R., Canducci F., Falcone M. Increased iNKT17 cell frequency in the intestine of non-obese diabetic mice correlates with high Bacteroidales and low Clostridiales abundance. *Front Immunol.* 2018;9:1752. doi: 10.3389/fimmu.2018.01752.
9. Xavier-Santos D., Padilha M., Vinderola G. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends in Food Science & Technology.* 2022;120:174-192. doi:10.1016/j.tifs.2021.12.033.
10. Carlos D., Pérez M. M., Leite J. A. NOD2 deficiency promotes intestinal CD4+ T lymphocyte imbalance, metainflammation, and aggravates type 2 diabetes in murine model. *Front Immunol.* 2020;11:1265. doi:10.3389/fimmu.2020.01265.
11. Zhou H., Sun L., Zhang S., Zhao X., Gang X., Wang G. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:125. doi:10.3389/fendo.2020.00125.
12. Bradley C. P., Teng F., Felix K. M. Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):697-704.e4. doi:10.1016/j.chom.2017.10.007.
13. Perrotta G. The intestinal microbiota: Towards a multifactorial integrative model. Eubiosis and dysbiosis in morbid physical and psychological conditions. *Archives of Clinical Gastroenterology.* 2021;163:024-035. doi:10.17352/2455-2283.000094

УДК: 616-056.52-079-089+616-008.9+616.379-008.64

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИПОМЕТРИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОКАЗАНИЙ К БАРИАТРИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ

Стяжкина С. Н., Иванов Г. В., Кузнецов Е. Е., Тахиров М. У.

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия, 426056, улица Коммунаров, 281, Ижевск, Россия

Для корреспонденции: Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии, e-mail: Grisha-IGVz@mail.ru

For correspondence: Svetlana N. Styazhkina, MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Surgery, Izhevsk Medical Academy, e-mail: Grisha-IGVz@mail.ru

Information about authors:

Styazhkina S. N., <http://orcid.org/0000-0003-4159-2674>

Ivanov G. V., <http://orcid.org/0000-0002-8273-8599>

Kuznetsov E. E., <http://orcid.org/0000-0001-9388-2564>

Takhirov M. U., <https://orcid.org/0000-0001-5784-5037>

РЕЗЮМЕ

По прогнозам, к 2030 году 60% населения мира могут иметь избыточный вес и страдать от ожирения. Подобные утверждения, актуализируют проблему ожирения и его сопутствующих заболеваний, которые затрагивают практически все органы и системы и регулярно встречаются в клинике. Само ожирение как накопление лишнего веса и жировой ткани на данный момент не представляет большого научного интереса. Такой интерес представляют особенности этиологии и патогенеза данного заболевания, его метаболическую составляющую, корректируя которую консервативным или оперативным путем (с помощью бариатрической хирургии), можно улучшить качество жизни пациента. Патогенетическую составляющую ожирения можно связать с термином «Метаболический синдром», включающим в себя конкретные синдромальные характеристики так называемых сателлитных ожирению патологий. В статье рассмотрены современные представления о диагностике метаболического синдрома и их информативной ценности для определения показаний к бариатрическим вмешательствам. Авторами так же была представлена собственная запатентованная методика диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Методика заключается в оценке толщины глубокого слоя подкожно-жировой клетчатки, обладающего эндокринологической активностью и способного увеличиваться при эндокринной патологии в том числе СД 2 типа.

Авторы пришли к выводу, что, несмотря на обилие различных методов диагностики метаболического синдрома, определять показания к бариатрическим операциям можно только после проведения курса консервативной терапии и отсутствия ее эффективности, а также применив максимальный объем возможных диагностических технологий, включая физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Метод ультразвуковой липометрии может являться дополнительным критерием в диагностике метаболического синдрома и может помочь сориентировать врача в тактике выбора терапии.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, бариатрическая хирургия, ультразвуковая липометрия.

PROSPECTS OF ULTRASOUND LIPOMETRY USING IN DETERMINATION OF INDICATIONS FOR BARIATRIC SURGERY

Styazhkina S. N., Ivanov G. V., Kuznetsov E. E., Takhirov M. U.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

SUMMARY

By 2030, 60% of the world's population is projected to be overweight and obese. Such statements actualize the problem of obesity and its concomitant diseases, which affect almost all organs and systems and are regularly encountered in the clinic. Obesity itself as the accumulation of adipose tissue is currently of little scientific interest. Studying the problem of obesity primarily involves studying the features of the etiology and pathogenesis of this disease, its metabolic component, correcting which conservatively or surgically (with the help of bariatric surgery) can improve the patient's quality of life. The pathogenesis of obesity is often associated with the term «metabolic syndrome», which includes specific syndromic characteristics of the so-called satellite pathologies of obesity. This article discusses modern ideas about the diagnosis of metabolic syndrome and their informative value for determining indications for bariatric interventions. The authors also presented own patented method for diagnosing metabolic syndrome based on ultrasonic lipometry. The technique consists in assessing the thickness of the deep layer of subcutaneous fat, which has endocrinological activity and is able to increase its volume in cases of endocrine pathology, including type 2 diabetes.

The authors made the conclusion that despite the variety of various methods for diagnosing the metabolic syndrome, indications for bariatric surgery can only be determined after a course of conservative therapy and the lack of its effectiveness, as well as using the maximum amount of possible diagnostic technologies, including physical, laboratory and instrumental methods. research. The method of ultrasonic lipometry can be an additional criterion in the diagnosis of metabolic syndrome and can help guide the doctor in the tactics of choosing therapy.

Key words: obesity, metabolic syndrome, bariatric surgery, ultrasound lipometry, diabetes mellitus.

Актуальность мер по развитию бариатрической и метаболическая хирургия (БМХ) связана со стремительным ростом распространенности ожирения. Согласно ВОЗ в 2016 году зафиксировано более 650 миллионов случаев ожирения среди взрослого населения. Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин – 15% [1]. Доля лиц с избыточной массой тела в Российской Федерации на 2016 год составила 62,0%, с ожирением – 26,2% [2]. По прогнозам к 2030 году 60% населения мира могут иметь избыточный вес или ожирение, если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся [3]. На данный момент ожирение рассматривают как опасное заболевание, являющееся одним из главных факторов повышения преждевременной летальности и инвалидизации населения [4]. Так, по данным исследования национального института здоровья США ожирение 3 степени сокращает продолжительность жизни на 14 лет [5]. На современном этапе развития медицины БМХ признана как неотъемлемая часть лечения сахарного диабета 2-го типа и других проявлений метаболического синдрома [6]. Основными показаниями к БМХ является морбидное ожирение (МО) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) - ведущие признаки метаболического синдрома (МС) [7]. Помимо этого, БМХ высокоэффективна при гипертонической болезни, при неалкогольной жировой болезни печени, при дислипидемии, при ночном апноэ и бесплодии, вызванными метаболическими нарушениями при МО и МС [8].

Существуют два метаболических фенотипа ожирения (МФО) – метаболически тучный фенотип (МТФО) и метаболически здоровый фенотип (МЗФО) [9].

МТФО характеризуется наличием признаков дислипидемии, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии. Для МТФО характерно увеличением объема жировой клетчатки и, особенно, висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемии, что проявляется системными нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, в свою очередь имеющими свои органические проявления (например, жировой гепатоз, стеатоз поджелудочной железы) и стойким повышением артериального давления [9-11].

При отсутствии кардиометаболических нарушений диагностируется МЗФО [9].

Основным звеном в патогенезе развития МТФО является метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) – это совокупность отклонений, таких как ожирение, гипертония, повышенный уровень глюкозы, ЛПНП и холестерина в крови, которая в значительной степени повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии,

сахарного диабета 2-го типа и ряда других заболеваний [12]. По сути, он не является заболеванием как таковым, но представляет группу факторов риска, которые часто встречаются вместе, увеличивая вероятность тяжелых заболеваний, но наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный «метаболический» синдром.

Постоянный рост числа больных с диагностированным МС можно рассматривать как неинфекционную эпидемию настоящего времени в связи с его широким распространением среди населения, высоким риском развития ССЗ, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью [13-15].

Отсюда следует, что ключевым фактором при определении фенотипа ожирения является определение наличия МС.

Известные методы диагностики наличия МС состоят из комплекса лабораторно-инструментальных исследований, включающего в себя антропометрические измерения и биохимические анализы.

Известен способ прогнозирования риска метаболического синдрома [16], включающий в себя определение диагностических показателей клинико-лабораторными и функциональными методами с последующим расчетом прогностического индекса у пациента, в комплексе определяют следующие диагностические параметры: антропометрический - индекс Кетле (ИК), липидного обмена - апопротеиновый коэффициент атерогенности (апоВ/апоА1), функционального состояния печени - аланинаминотрансфераза (АЛТ), липопероксидации - отношение малонового диальдегида к антиоксидантной активности (МДА/АОА), показатели центральной гемодинамики - систолическое артериальное давление (САД) и сердечный индекс (СИ), а в качестве прогностического показателя, определяющего степень выраженности метаболических нарушений, используют прогностический индекс (у) как суммарное значение определенных клинико-лабораторными и функциональными методами значений диагностических показателей, который определяют по формуле: $y = -0,6 + X1 \cdot 0,04 + X2 \cdot 0,65 + X3 \cdot 0,18 - X4 \cdot 1,4 + X5 \cdot 0,015 - X6 \cdot 0,09$, где «-0,6» - значение свободного члена регрессии, X1 - ИК (индекс Кетле), X2 - апоВ/апоА, X3 - АЛТ, X4 - МДА/АОА, X5 - САД, X6 - СИ, 0,04 – коэффициент переменной значения ИК; 0,65 - коэффициент переменной значения апоВ/апоА; 0,18 - коэффициент переменной значения АЛТ; 1,4 – коэффициент переменной значения МДА/АОА; 0,015 – коэффициент переменной значения САД; 0,09 – коэффициент переменной значения СИ; при получении значения у меньше 2,50 прогнозируют отсут-

ствии риска развития метаболического синдрома, при получении значения u в пределах от 2,51 до 2,99 прогнозируют низкий риск развития метаболического синдрома, при получении значения u , равного или большего чем 3,00-3,24, прогнозируют средний риск развития метаболического синдрома, при получении значения u , большего чем 3,25, прогнозируют высокий риск развития метаболического синдрома [16].

Недостатком этого способа является большой объем трудоемких, дорогостоящих, инвазивных лабораторных исследований, требующих забора крови у пациента, большой объем расчетов, что еще более увеличивает трудоемкость диагностики метаболических нарушений.

Известен способ диагностики метаболического синдрома [17]. По этому способу выявляют наличие абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, гиперурикемии, неалкогольной жировой болезни печени, дополнительно выявляют избыточную массу тела или ожирение независимо от типа жировотложения, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия. Затем определяют степень выраженности каждого компонента в баллах. И по сумме баллов, а также по наличию необходимого набора компонентов диагностируют метаболический синдром, его степень тяжести и степень риска развития [17].

Недостатком данного способа является его трудоемкость и инвазивность, что связано с большим количеством биохимических исследований. Кроме того, балльная оценка также требует значительных трудозатрат и не всегда является достаточно достоверной.

Диагностика МС также включает и методы ультразвуковой диагностики (УЗД). Традиционно объектами УЗИ являются печень (выявляют признаки ее жировой инфильтрации) [18; 19], поджелудочная железа (выявляют стеатоз) [20]. Особый интерес для диагностики МС представляет ультразвуковое исследование висцеральной жировой клетчатки [21-24]. Изменения в последней, прежде всего увеличение ее толщины, величины звукопоглощения и модуля упругости является одним из диагностических критериев МС.

Измерение толщины жировой клетчатки при УЗИ получило название «ультразвуковая липометрия» [25; 26].

Основанием к использованию ВЖК в качестве репрезентативного объекта ультразвуковой липометрии при МС являются ее пара- и эндокринная функции, благодаря чему ВЖК секретирует большое количество веществ, участвующих в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности – ведущего звена патогенеза МС [27; 28].

Известен ультразвуковой способ определения толщины жировой ткани в абдоминальной области, при котором исследуется толщина висцеральной жировой ткани слева и справа от срединной линии тела (как расстояние между задней поверхностью прямых мышц живота и передней стенкой брюшной аорты или нижней поверхностью крючковидного отростка головки поджелудочной железы, с последующим определением среднеарифметической толщины каждой) и толщина подкожной жировой ткани (как расстояние между задней поверхностью ткани кожи и передней поверхностью ткани прямых мышц живота) [29].

Этот способ оценивает толщину подкожной и висцеральной жировой ткани и повышает оценку информативности объема жира в организме, но не определяет критериев метаболического синдрома и поэтому не предназначен для его диагностики.

Недостатком способа является трудность визуализации и контурирования указанных в нем анатомических образований и объектов липометрии из-за значительной протяженности траектории звукопроводения, а значит и существенного затухания ультразвукового сигнала, что не позволяет использовать для визуализации высокочастотные датчики с высокой линейной разрешающей способностью. Кроме того, способ не учитывает изменений скорости звукопроводения в тканях при метаболических нарушениях на линии визуализации, что может привести к существенным отклонениям измеренного при УЗС линейного параметра «толщины» от фактического.

Поэтому были предложены различные способы улучшения звукопроводения или создания акустического окна в зоне измерений.

Известен способ ультразвуковой диагностики «висцерального ожирения», при котором исследуется толщина слоя висцерального жира. Перед проведением ультразвукового исследования выполняют пероральное контрастирование желудка 200 мл дегазированной жидкостью. Рассчитывают S (мм) по формуле $S=l-h$, где l - расстояние между белой линией живота и передней стенкой аорты, а h - расстояние между стенками желудка. При $S>30$ мм диагностируют висцеральное ожирение [30].

Данный способ достаточно трудоемок и обременителен для больного, т. к. требует дополнительной подготовки к ультразвуковой визуализации – созданию в просвете желудка акустического окна из слоя жидкости, что требует времени и согласия больного, что не всегда возможно. Кроме того, при наличии спаечного процесса в брюшной полости, ряда заболеваний ЖКТ способ либо неприменим из-за существующих моторно-эвакуаторных нарушений, либо не приводит к существенному улучшению звукопроводения и визуализации тканей.

Известен способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии». Ультразвуковым методом измеряют максимальные толщину и ширину премезентериального жира. При толщине премезентериального жира $\geq 1,8$ см и/или ширине премезентериального жира $\geq 7,0$ см диагностируют метаболический синдром. При практическом использовании предложенного способа получение изображений и измерения толщины жировых депо выполняется в трех подходах с использованием стандартного конвексного абдоминального датчиком (2-6 МГц) в режиме серой шкалы (2D). Сканирование проводилось у обследуемых в положении лежа на спине, по средней линии живота между мечевидным отростком и пупком датчиком, установленным перпендикулярно к поверхности кожи. Необходимо установить максимальную толщину премезентериального жира (ПМЖ1) от внутренней поверхности белой линии живота до передней поверхности печени, а также ширина премезентериального жира (ПМЖ2) – латеральный размер. Среднее значение измерений принималось для анализа [25].

Недостатком данного способа является значительная анатомическая вариабельность выбранного объекта исследования, что определяет значительную субъективную зависимость и вариабельность измеряемых липометрических характеристик, т.е. его линейных геометрических параметров. Предложенный в описании изобретения выбор датчика (низкочастотный конвексный датчик) не обеспечивает точных измерений линейных параметров мягких тканей брюшной стенки (на практике используют высокочастотные линейные датчики с частотой 7,5-12,0 МГц) что, по-видимому, обусловлено попыткой обеспечить надежную визуализацию предбрюшинной клетчатки в ущерб точности измерений из-за значительного затухания ультразвука в мягких тканях при значительной толщине брюшной стенки. Недостатком также является зависимость результатов липометрии от позиционирования датчика. В зависимости от выбранного диагностом положения датчика липометрические показатели значительно отличаются, а значит существует зависимость результата исследования от субъективных факторов. Диагност сам решает, на каком расстоянии от пупка (указано только, что датчик расположен между мечевидным отростком и пупком) и под каким углом относительно сагиттальной плоскости расположить датчик (регламентирован только угол по отношению к поверхности кожи). Также весьма субъективно зависимым является вывод о максимальной полученных липометрических показателей, т.к. латеральные границы указанного слоя предбрюшинной клетчатки не имеют четких анатомических ориентиров.

Поэтому проблема выбора наиболее доступного для ультразвуковой визуализации на высоких частотах (более 7,5 МГц) с максимально возможной линейной разрешающей способностью репрезентативного объекта ультразвуковой липометрии не может считаться решенной и требует другого технического решения, включающего выбор в качестве объекта исследования наиболее поверхностно расположенного жирового депо.

Таким депо является глубокий слой подкожно-жировой клетчатки (ГС ПЖК). Имеются исследования патоморфологии глубокого слоя подкожно-жировой клетчатки (ГС ПЖК) при МС [17]. Вместе с тем, ряд данных указывают на то, что ГС ПЖК, отделенный фасцией Томсона от поверхностного слоя гомологичен висцеральной жировой клетчатке [16], а значит его может изменяться при МС. Также существенно, что ультразвуковая визуализация ПЖК является наименее трудоемкой и в большинстве случаев беспрепятственной среди других представленных выше методик. Вопрос об интерпретации результатов липометрии ГС ПЖК в норме и при МС был раскрыт в запатентованной авторами данной статьи методике определения МС путем измерения (ГС ПЖК) [31]. Согласно методике, ориентировочно судить о наличии МС можно при толщине ГС ПЖК не менее 1,0 см у мужчин и 1,2 см у женщин. ГС ПЖК измеряется ниже пупка по средней линии живота. Относительной поверхностная локализация исследуемой структуры облегчает ее визуализацию, что позволяет выполнять исследование быстро даже неопытному специалисту. Высокая скорость и простота исследования дает возможность использовать его при скрининге и профосмотре.

Выделяют консервативное (немедикаментозное и медикаментозное) и хирургическое лечение ожирения. Согласно клиническим рекомендациям РФ немедикаментозное лечение показано всем пациентам страдающим ожирением. В свою очередь основными показаниями к медикаментозной терапии, согласно клиническим рекомендациям, являются:

1. Неэффективность немедикаментозного лечения;
2. ИМТ ≥ 30 без сопутствующих факторов риска ожирения;
3. ИМТ ≥ 27 и сопутствующими факторами риска ожирения (артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом (СД) типа 2, СОАС и т.д.).

Хирургическое лечение показано пациентам:

1. С ИМТ более 40 кг/м² [32]
2. С ИМТ 35-40 кг/м² при наличии сопутствующих ожирению заболеваний, при которых следует ожидать улучшения по мере снижения массы тела (сахарный

диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение суставов, ассоциированные психологические проблемы) [33].

Повышенный ИМТ, артериальная гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа – показания, общие для медикаментозного и хирургического лечения ожирения, характерны для пациентов с МС. Соответственно наличие МС можно считать показанием к проведению медикаментозного лечения или БМХ.

Таким образом, метод ультразвуковой липометрии ГС ПЖК может являться дополнительным при диагностике МС и – как следствие – одним из инструментов в определении показаний к медикаментозной терапии и/или бариатрическим вмешательствам. Так же данный метод имеет потенциал в оценке эффективности проводимого лечения. Авторами изобретения предполагается уменьшение ГС ПЖК в результате коррекции эндокринологических нарушений после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-112
3. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Renolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102
4. Ospanov O., Yeleuov G., Kadyrova I., Bekmurzinova F. The life expectancy of patients with metabolic syndrome after weight loss: study protocol for a randomized clinical trial (LIFEXPE-RT). *Trials*. 2019; 20(1): 202. doi:10.1186/s13063-019-3304-9.
5. Kitahara CM, Flint A.J., de Gonzalez A.B., Bernstein L., Brotzman M, MacInnis R J, Moore S C, Robien K, Rosenberg P S, Singh P N, Weiderpass E, Adami H O, Anton-Culver H, Ballard-Barbash R, Buring J E, Freedman D M, Fraser G E, Freeman L E B, Gapstur S M, Gaziano J M, Giles G G, Håkansson N, Hoppin J A, Hu F B, Koenig K, Linet M S, Park Y, Patel A V, Purdue M P, Schairer C, Sesso H D, Visvanathan K, White E, Wolk Alicja, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med*. 2014; 11(7): e1001673. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673.
6. Cummings D E, Cohen R V. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(2):175-81. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70198-0
7. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111 /j.1464-5491.2006.01858. x.
8. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., Santucci E.V., Oliveira J.D., Torreglosa C R, Bueno P T, Frayha J C, Santos R N, Damiani L P, Noujaim P M, Halpern H, Monteiro F L J, Cohen R V, Uchoa C H, de Souza M G, Amodeo C, Bortolotto L, Ikeoka D, Drager L F, Cavalcanti A B, Berwanger O. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients with Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-1142. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
9. Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник ВолгГМУ*. 2017;1(61):134-140.
10. Диденко В. А. Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез. *Лабораторная медицина*. 1999;2:49-56.
11. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010; 5(44): 81-101.
12. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: МИА, 2004.
13. Lindsay R S, Funahashi T, Hanson R L, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni P A, Knowler W C, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-58. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09335-2
14. Каюмов Р. Х. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в открытой мужской популяции Тюмени: Автореф. дис. ...канд мед. н. Томск, 2012.
15. Бондарь И. А., Филипенко М. Л., Шабельникова О. Ю., Соколова Е. А. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена PPARG Pro12Ala с сахарным диабетом 2-го типа в Новосибирской области и других популяциях. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(2):75-78. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-2-75-78
16. Патент РФ на изобретение № 2530770. Оpubл. 10.10.14, Бюл. №28. Гвозденко Т. А., Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Веремчук Л. В. Способ прогнозирования риска метаболическо-

го синдрома Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/ae/68/30/b22181ff293826/RU2530770C1.pdf>. Ссылка активна на 16.07.2022

17. Патент РФ на изобретение №2444298. Оpubл. 10.03.12. Бюл. №7. Лутов Ю. В., Селятицкая В. Г. Способ диагностики метаболического синдрома. Доступно по <https://patentimages.storage.googleapis.com/b7/9e/b6/cd8d15d59effb2/RU2444298C1.pdf>. Ссылка активна 16.07.2022

18. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб, 2017. Доступно по https://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 16.07.2022

19. Полунина Т. Е. Жировая инфильтрация печени. Гастроэнтерология. 2014;3:32-40.

20. Пиманов С. И. Стеатоз поджелудочной железы – «белое пятно» панкреатологии. Медицинский совет. 2014;11:22-26.

21. Armellini F., Zamboni M., Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis I A, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J. Clin. Ultrasound.* 1990;18(7):563-7. doi: 10.1002/jcu.1870180707

22. Tornaghi G., Raiteri R., Pozzato C., Rispoli A., Bramani M., Cipolat M., Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1994;18(11):771–775.

23. Stolk R. P., Meijer R., Mali W. P. Grobbee D. E., van der Graaf Y., Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77(4):857-60. doi: 10.1093/ajcn/77.4.857.

24. Soyama A., Nishikawa T., Ishizuka T., Ito H., Saito J., Yagi K., Saito Y. Clinical usefulness of the thickness of preperitoneal and subcutaneous fat layer in the abdomen estimated by ultrasonography for diagnosing abdominal obesity in each type of impaired glucose tolerance in man. *Endocr. J.* 2005;52(2):229-36. doi: 10.1507/endocrj.52.229.

25. Патент РФ на изобретение №2677526. Оpubл. 17.11.2019. Бюл. №2 Рябиков А. Н., Милютин С. К., Гулиев З., Шахматов С. Г., Ясюкевич Н. В., Толкачева Н. Ю. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Доступно по <https://patentimages.storage.googleapis.com/ef/f0/52/aede5c03fb722b/RU2677526C1.pdf>. Ссылка активна на 16.07.2022.

26. Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардального жира – альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагно-

стики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал. 2014;3(107):76-81.

27. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бутурова С. А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2006;1:6-13.

28. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990.

29. Патент РФ на изобретение №2525664. Оpubл. 20.08.2014. Бюл. №23. Диомидова В. Н., Спиридонова Т. К., Воропаева Л. А., Маркова Т. Н., Кичигин В. А., Ваганова Г. Р. Ультразвуковой способ определения толщины жировой ткани в абдоминальной области. Доступно по <https://patents.google.com/patent/RU2525664C1/ru>. Ссылка активна на 16.07.2022.

30. Патент РФ на изобретение №2407440. Оpubл. 27.12.2010. Бюл. №36. Завадовская В. Д., Суслева Н. М., Завьялова Н. Г., Шульга О. С., Кравец Е. Б., Бородулина А. Ю. Способ ультразвуковой диагностики висцерального ожирения. Доступно по <https://patentimages.storage.googleapis.com/b2/65/53/2aa20512e0f728/RU2407440C1.pdf>. Ссылка активна на 16.07.2022.

31. Патент РФ на изобретение №27519762. Оpubл. 21.07.2021. Бюл. №21. Кузнецов Е. П., Кузнецов Е. Е., Манохин И. А., Комиссарова С. В., Давтян М. Б. Способ ультразвуковой диагностики метаболического фенотипа абдоминального ожирения. Доступно по <https://patentimages.storage.googleapis.com/10/bf/c7/4128b6f765d320/RU2751972C1.pdf>. Ссылка активна на 16.07.2022

32. Commonwealth of Massachusetts Betsy Lehman Center for Patient Safety and Medical Error Reduction Expert Panel on weight loss surgery: executive report. *Obes Res* 2005; 13:205–305. doi: 10.1038/oby.2005.30.

33. Buchwald H, Rudser K D, Williams S E, Michalek V N, Vagasky J, Connett J E. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg.* 2010;251(6):1034-40. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb4d0.

REFERENCES

1. World Health Organization. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed on 16/07/2022

2. Dedov I, Shestakova M, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104-112 (In Russ).

3. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Renolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431-1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102

4. Ospanov O., Yeleuov G., Kadyrova I., Bekmurzinova F. The life expectancy of patients with metabolic syndrome after weight loss: study protocol for a randomized clinical trial (LIFEXPE-RT). *Trials*. 2019; 20(1): 202. doi:10.1186/s13063-019-3304-9.
5. Kitahara CM, Flint A.J., de Gonzalez A.B., Bernstein L., Brotzman M, MacInnis R J, Moore S C, Robien K, Rosenberg P S, Singh P N, Weiderpass E, Adami H O, Anton-Culver H, Ballard-Barbash R, Buring J E, Freedman D M, Fraser G E, Freeman L E B, Gapstur S M, Gaziano J M, Giles G G, Håkansson N, Hoppin J A , Hu F B, Koenig K, Linet M S, Park Y, Patel A V, Purdue M P, Schairer C, Sesso H D, Visvanathan K, White E, Wolk Alicja, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med*. 2014; 11(7): e1001673. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673.
6. Cummings D E, Cohen R V. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(2):175-81. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70198-0
7. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
8. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., Santucci E.V., Oliveira J.D., Torreglosa C R, Bueno P T, Frayha J C, Santos R N, Damiani L P, Noujaim P M, Halpern H, Monteiro F L J, Cohen R V, Uchoa C H, de Souza M G, Amodeo C, Bortolotto L, Ikeoka D, Drager L F, Cavalcanti A B, Berwanger O. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients with Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-1142. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
9. Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S. National guidelines for obesity: concept and prospects. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2017;1(61):134-140. (In Russ)
10. Didenko V. A. Metabolic syndrome: history and etiopathogenesis. *Laboratory medicine*. 1999;2:49-56. (In Russ).
11. The Guidelines of Russian Society of cardiologists on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome. Second review. *Practical medicine*. 2010;5(44):81-101; (In Russ).
12. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects / Ed. Dedov I. I., Melnichenko G. A. M.: MIA, 2004. (In Russ).
13. Lindsay R S, Funahashi T, Hanson R L, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni P A, Knowler W C, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-58. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09335-2
14. Kayumov R.Kh. The prevalence of the metabolic syndrome and its components in the open male population of Tyumen: abstract of the dissertation ... Cand Med Sc. Tomsk, 2012. (In Russ.)
15. Bondar I.A., Filipenko M.L., Shabelnikova O.Y., Sokolova E.A. Association between gene PPARG RS1801282 PRO12ALA and type 2 diabetes in Novosibirsk region and other populations. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(2):75-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-2-75-78>
16. Gvozdenko T.A., Yubitskaia M. V., Antonyuk M. V., Veremchuk L.V., inventors. Method of forecasting risk of metabolic syndrome. Ru patent 2530770. October 10, 2014. (In Russ.)
17. Lutov Yu. V., Selyatiyskaia V.G., inventors. Method of diagnosis of metabolic syndrome, Ru patent 2444298 March 10, 2012. (In Russ.)
18. Arutyunov G. P., Babak S. L., Vasyk Y. A., Vertkin A. L., Drapkina O. M., Lopatin Y. M., Petrov V. I., Tkachev O. N., Chumakov G. A. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national guidelines). SPb, 2017. (In Russ). Available at https://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Accessed on 16.07.2022
19. Polunina T. Ye. Fatty infiltration of the liver. *Gastroenterology*. 2014;3:32-40. (In Russ).
20. Pimanov S. I. Steatosis of the pancreas – a «white spot» of pancreatology. *Medical council*. 2014;11:22-26. (In Russ).
21. Armellini F., Zamboni M., Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis I A, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J. Clin. Ultrasound*. 1990;18(7):563-7. doi: 10.1002/jcu.1870180707
22. Tornaghi G., Raiteri R., Pozzato C., Rispoli A., Bramani M., Cipolat M., Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1994;18(11):771–775.
23. Stolk R. P., Meijer R., Mali W. P. Grobbee D. E., van der Graaf Y., Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003;77(4):857-60. doi: 10.1093/ajcn/77.4.857.
24. Soyama A., Nishikawa T., Ishizuka T., Ito H., Saito J., Yagi K., Saito Y. Clinical usefulness of the thickness of preperitoneal and subcutaneous fat layer in the abdomen estimated by ultrasonography for diagnosing abdominal obesity in each type

of impaired glucose tolerance in man. *Endocr. J.* 2005;52(2):229-36. doi: 10.1507/endocrj.52.229.

25. Ryabikov A. N., Malyutina S. K., Shakhmatov S. G., Yasyukevich N. V., Tolkachyova N. Yu., inventors. Method of diagnostics of metabolic syndrome by ultrasonic lipometry. Ru patent 2677526. (In Russ). Available at <https://patentimages.storage.googleapis.com/ef/f0/52/aede5c03fb722b/RU2677526C1.pdf>. Accessed on 16.07.2022.

26. Druzhilov M. A., Beteleva Yu. E., Kuznetsova T. Iu. Is epicardial fat thickness an alternative to waist circumference as an independent or second main criterion for diagnosing metabolic syndrome? *Russian Journal of Cardiology.* 2014;3(107):76-81. (In Russ).

27. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Buturova S. A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and metabolism.* 2006;1:6-13. (In Russ).

28. Avtandilov G. G. *Medical morphometry: Guidebook.* M.: Medicine, 1990. (In Russ).

29. Diomidova V. N., Spiridonova T. K., Voropaeva L. A., Markova T. N., Kichigin V.A., Vaganova G.R., inventors. Ultrasonic method of determining thickness of adipose tissue in abdominal area. Ru patent 2525664. (In Russ). Available at <https://patents.google.com/patent/RU2525664C1/ru>. Accessed on 16.07.2022.

30. Zavadovskaia V. D., Suslyayeva N. M., Zavyalova N. G., Shulga O. S., Kravets Ye. B., inventors. Method of ultrasonic diagnostics of visceral obesity. Ru patent 2407440. (In Russ) Available at <https://patentimages.storage.googleapis.com/b2/65/53/2aa20512e0f728/RU2407440C1.pdf>. Accessed on 16.07.2022.

31. Kuznetsov Ye. P., Kuznetsov Ye. Ye., Manokhin I. A., Komissarova S.V., Davryan M. B. Method of ultrasound diagnostics of abdominal obesity metabolic phenotype. Ru patent 2751972. (In Russ). Available at <https://patentimages.storage.googleapis.com/10/bf/c7/4128b6f765d320/RU2751972C1.pdf>. Accessed on 16.07.2022

32. Commonwealth of Massachusetts Betsy Lehman Center for Patient Safety and Medical Error Reduction Expert Panel on weight loss surgery: executive report. *Obes Res* 2005;13:205–305.

33. Buchwald H, Rudser K D, Williams S E, Michalek V N, Vagasky J, Connett J E. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg.* 2010;251(6):1034-40. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb4d0.

УДК 616.65-006:616-073.75-52

ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Черноротов В. А., Костенич В. С.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Костенич Виктор Сергеевич, преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: v-kostenich@mail.ru.

For correspondence: Viktor S. Kostenich, Department of radiology, Institution "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, e-mail: v-kostenich@mail.ru

Information about authors:

Chernorotov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Kostenich V. S., <https://orcid.org/0000-0001-5733-6953>

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее частых злокачественных заболеваний у мужчин. В 2021 г. в России «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составляет 187.3 больных на 100 тыс. населения, при этом прирост с 2011 года составил 121.4%, со средним темпом прироста 8,29 %. В настоящее время в диагностике РПЖ основными инструментами являются пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА с сопряженными параметрами (например, плотность ПСА, ПСА скорректированный по возрасту, избыточный ПСА), МРТ, а также биопсия под контролем ТРУЗИ, однако, каждый из данных методов имеет существенные недостатки, ограничивающие их использование в рутинной практике. Неоангиогенез при раке предстательной железы является одним из основных признаков злокачественности, повышающий стадию заболевания, вероятность метастатического поражения и уменьшающий 5-летнюю выживаемость. Перфузионная компьютерная томография – недавно разработанный метод, который позволяет количественно и качественно оценить гемодинамические изменения при неоангиогенезе в опухоли. При этом, данный метод показал высокую эффективность в первичной диагностике опухоли (чувствительность составила 76%, специфичность 82%). Более того, рассматривается перспектива использования ПКТ в лучевой терапии локализованного рака предстательной железы, ведь помимо точной локализации и сегментации поражения ПКТ позволяет оценить показатели кровотока, проницаемости, объема крови и среднего времени прохождения которые могут быть использованы для оценки эффективности лучевой терапии.

Ключевые слова: перфузионная компьютерная томография, КТ-перфузия, рак предстательной железы, лучевая терапия рака предстательной железы, эффективность КТ-перфузии, КТ-перфузия в диагностике рака предстательной железы.

PERFUSION PROSTATIC COMPUTER TOMOGRAPHY: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF USING IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANCIES

Chernorotov V. A., Kostenich V. S.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», V.I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases among men. In 2021, in Russia, rates of morbidity of prostate cancer is 187.3 patients per 100 thousand of population while the increase since 2011 was 121.4%, with an average growth rate of 8.29%. Nowadays, the main instruments in diagnosis of prostate cancer are finger rectal examination, determination of the PSA level with conjugate parameters (for example, PSA density, age-adjusted PSA, excess PSA), MRI, as well as biopsy under the control of TRUS, however, each of these methods has significant drawbacks limiting their use in routine practice. Neoangiogenesis in prostate cancer is one of the main signs of malignancy, increasing the stage of the disease, the likelihood of metastatic lesion and reducing 5-year survival. Perfusion computed tomography is a relatively modern method that allows quantitative and qualitative assessment of hemodynamic changes in tumor's neoangiogenesis. At the same time, this method showed high efficiency in the primary diagnosis of the tumor (sensitivity was 76%, specificity 82%). Moreover, the prospect of using PCT in radiation therapy of localized prostate cancer is being considered, because in addition to the exact localization and segmentation of the lesion, PCT allows you to evaluate blood flow, permeability, blood volume and average transit time, which can be used to evaluate the effectiveness of radiation therapy.

Key words: perfusion computed tomography, CT perfusion, prostate cancer, radiation therapy of prostatic cancer, efficiency of CT perfusion, CT perfusion in the diagnosis of prostatic cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, что позволяет спрогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г [2]. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). В 2021 г. в России «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составил 187,3 больных на 100 тыс. населения, при этом прирост с 2011 года составил 121,4%, со средним темпом прироста 8,29 %. В 2021 г. было выявлено 38,81 тыс. новых случаев РПЖ со следующим распределением по стадиям: I–II стадии – 60,7 %, III стадия – 16,4 % и IV стадия – 22,2 %. Летальность от РПЖ на первом году с момента постановки диагноза в 2021 г. составила 6,5 % [3].

Проблему скрининга, своевременной диагностики и определения распространения процесса при РПЖ трудно переоценить, ведь эта проблема сопряжена с множеством экономических, социальных и биологических факторов. В настоящее время в диагностике РПЖ основным инструментарием являются пальцевое ректальное исследование, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) с сопряженными параметрами (например, плотность ПСА, ПСА скорректированный по возрасту, избыточный ПСА), магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением различных последовательностей, а также биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [5].

С появлением скрининга на ПСА у большинства пациентов диагностируется локализованная форма РПЖ, тем не менее, у 30-40% пациентов развивается рецидив заболевания или метастатическое поражение после радикальной простатэктомии и лучевой терапии [11]. В то же время, у других пациентов локализованные опухоли имеют низкий потенциал метастазирования и локального распространения. Данной группе пациентов радикальное лечение не показано и следует рассмотреть варианты наблюдения или консервативного лечения. Следовательно, существует потребность в новых моделях стадирования РПЖ перед началом лечения [11]. Этот подход позволяет уменьшить чрезмерное лечение клинически малозначимого рака предстательной железы. Тем не менее, результаты проведенного исследования Heidehher и соавторами показали, что 41,1% пациентов, которым провели РПЭ, которые под-

ходили под критерии включения в стратегию активного наблюдения, имели худшую конечную гистологию и, следовательно, не соответствовали для последующего наблюдения в рамках стратегии активного наблюдения. При этом ни уровень ПСА, ни плотность ПСА не предсказывали полученных в итоге гистологических результатов [17].

В настоящее время, МРТ по-прежнему остается «золотым стандартом» в диагностике РПЖ, однако данный метод обладает рядом существенных методологических недостатков, таких как анализ временных сигналов, фармакокинетика контрастного препарата, взаимосвязь между интенсивностью МР-сигнала и концентрацией контрастного вещества, особенно в крупных сосудах [12]. Другими недостатками МРТ является время, необходимое для исследования и опыт оценивающего эксперта [13]. Более того, использование МРТ ограничено, если у пациента имеются противопоказания к проведению, например электрокардиостимулятор, клаустрофобия, металлические конструкции в организме [13]. Интерпретация МРТ предстательной железы требует опыта работы с методами функциональной визуализации, такими как диффузно-взвешенная МРТ, МРТ с динамическим контрастированием и магнитно-резонансная спектроскопия [16; 20].

Другим неотъемлемым методом в диагностике и гистологической оценке РПЖ является морфологическая верификация опухоли. Градация опухоли по шкале Глисона, вместе с оценкой ПСА в сыворотке крови и T-стадией важны для определения групп риска и назначения адекватной терапии пациенту. В настоящее время, стандартом для градации опухоли служит толстоигольная биопсия, которая имеет существенный недостаток в виде ограниченного количества биопсий, вследствие чего есть вероятность пропустить небольшой опухолевый узел. Исследование Heidehher et al. продемонстрировало, что градация опухоли по данным предоперационной биопсии значительно отличалась от таковой после радикальной простатэктомии [17; 18]. Так, у 81 пациента (41,1%) показатель по шкале Глисона после радикальной простатэктомии вырос до 7 у 79 пациентов (40,1%), до 8 у 2 пациентов (1%) [17].

Причиной столь выраженных трудностей в диагностике является то, что РПЖ это биологически гетерогенное заболевание. Многие пациенты с локализованным, медленно растущим раком проживают длительное время не получая лечения, в то время как у других развиваются метастазы, не смотря на кажущуюся ограниченность процесса [4]. По данным различных исследований причиной этому является неоангиогенез опухоли. Неоангиогенез при РПЖ является одним из признаков злокачественности, помимо этого вы-

раженность данного признака повышает стадию заболевания, вероятность метастатического поражения и уменьшает 5-летнюю выживаемость [34; 46].

Неоангиогенез в опухоли, появление опухоль-индуцированных сосудов являются важными факторами прогрессирования рака предстательной железы [7]. Плотность микрососудистой сети, маркеры неоангиогенеза коррелируют со стадией рака предстательной железы, локальной распространенностью опухоли, метастатическим потенциалом, прогнозом 5-ти летней выживаемости и вероятностью прогрессирования после лечения [8]. Вполне вероятно, что различия в сосудистой проницаемости и структуре тканей между опухолевыми и нормальными тканями способствуют различиям в оксигенации и экспрессии генов и отрицательно влияют на результат применения лучевой терапии и общий исход для пациента. Уменьшение перфузионных характеристик также снижают эффективность химиотерапевтических препаратов, эффективность которых зависит от кровоснабжения опухолевого узла. Многие методы лечения направлены напрямую на подавление васкуляризации опухоли, например, антиангиогенная терапия [9], гормон-депривационная терапия (которая обладает наиболее выраженной способностью подавлять неоангиогенез опухоли) [10], термальная терапия и радиационная терапия.

По этим причинам мониторинг изменений в сосудистом паттерне опухоли в настоящее время является фундаментальной проблемой в онкологии, а плотность микрососудистого русла считается «золотым стандартом» в оценке неоангиогенеза и агрессивности многих видов рака [22]. К сожалению, систематическая гистологическая оценка этих параметров в рутинной клинической практике невозможна [23]. Этот фактор послужил причиной растущего интереса к развитию новых методов функциональной визуализации для неинвазивной количественной оценки микроциркуляции опухоли [24].

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) это относительно недавно разработанный метод, который позволяет количественно и качественно оценить гемодинамические изменения при неоангиогенезе опухоли [46]. Кроме того, КТ-перфузия может обеспечить исходное значение перфузионных показателей, которые можно использовать для мониторинга ответа опухоли на лучевую терапию или антиангиогенетическую терапию [12]. Метод КТ-перфузии основан на вычислении изменения плотности ткани во времени после внутривенного болюсного введения контрастного вещества с использованием серии динамических КТ-изображений [19].

История применения КТ-перфузии в диагностике рака предстательной железы невелика. Хотя потенциальная роль использования спиральной компьютерной томографии при раке предстательной железы была описана в 2000г Prando и соавторами [21]. Первая статья о роли перфузионной КТ при РПЖ была опубликована Ives и соавторами в 2005 году [46].

Henderson и соавторы в 2003 г. используя метод адиабатического приближения модели гомогенности ткани, используя высокое временное разрешение ПКТ (1 секунда), разработали параметрические карты предстательной железы, позволившие рассчитать нормальные показатели кровотока (Blood flow, BF) ($0,18 \pm 0,05$ мл/мин/г), проницаемость (Permeability surface – area product, PS) ($0,17 \pm 0,06$ мл/мин/г), среднее время прохождения (mean transit time, MTT) (49 ± 8 секунд), объём крови (cerebral blood volume, BV) ($0,09 \pm 0,02$ мл/г) [14]. Данные показатели значительно отличались от опухолевых «горячих точек» (BF: $0,37 \pm 0,12$ мл/мин/г, PS: $0,24 \pm 0,10$, MTT: 41 ± 16 секунд, BV: $0,17 \pm 0,06$ мл/г) [14].

В исследовании Jeukens и соавторы [15] для визуализации всей паренхимы предстательной железы производилось 2 сканирования и аналогичным образом анализировались данные с помощью метода адиабатического приближения гомогенности тканей. Обнадеживает, что похожие показатели BF были получены как для паренхимы нормальной ткани предстательной железы ($0,10-0,17$ мл/мин/г) так и для опухолевой ($0,29-0,45$ мл/мин/г) в сравнении с исследованием Henderson's et al. [14]. Было показано что при уровне шума в 4 ед.Х можно достоверно (доверительный интервал составил 95%) обнаружить отклонение параметра от референсных значений с помощью этой модели [15].

Luczynska и соавторы в 2014 г. при проведении исследования с выборкой у 110 пациентов отмечали достоверные различия между средними значениями BV, BF, MTT, PS в нормальных тканях и опухолевой ткани предстательной железы, достоверную положительную корреляцию между BV, MTT, PS и микрососудистую плотность, а также связь между BF и показателем по шкале Глисона. BF и BV может быть использовано для дифференцировки между высоко- промежуточно- и низкодифференцированных опухолей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели КТ-перфузии могут быть использованы для диагностики и прогноза течения заболевания [25] (рис 1).

Cullu и соавторы в 2014 г. 25 пациентам с подтвержденным гистологически раком предстательной железы было проведено МРТ (оценивались последовательности T2W1, DWI, комбинация T2W1+DWI) и КТ-перфузию. Выявлено, что чув-

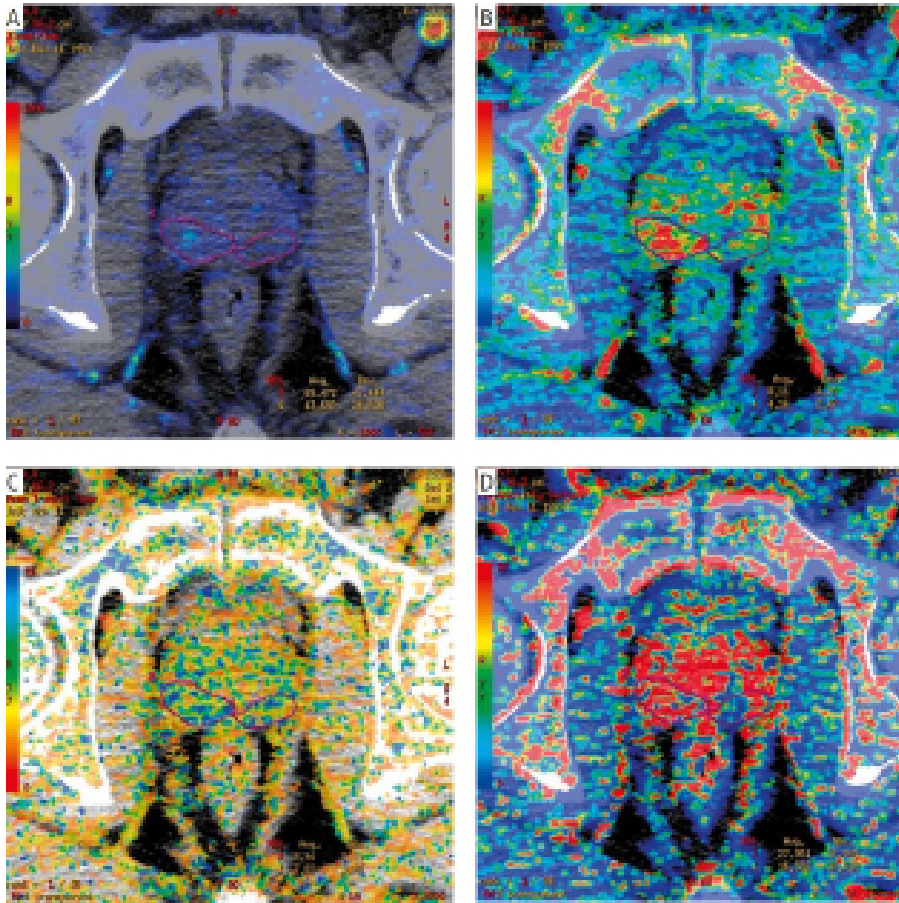


Рис. 1. Карты ПКТ: объём крови BV (А), кровотока BF (В), среднее время прохождения МТТ (С), проницаемость PS (D). Во всех картах ПКТ выделенный участок паренхимы предстательной железы справа отмечается нарушение перфузионных характеристик, соответствующих РПЖ, что подтвердилось гистологически. Область интереса слева соответствует здоровой паренхиме предстательной желез [25].

ствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность выявления рака предстательной железы определялись в 77%, 64%, 78% и 70% соответственно для T2W1; 81%,

66%, 64%, 81% и 72% для DWI; 81%, 74%, 71%, 83% и 77% для T2W1 + DWI; 76%, 82%, 77%, 82% и 80% для КТ-перфузии; 91%, 87%, 84%, 92% и 89% для комбинации T2W1+DWI+КТ-перфузия [13] (таблица 1).

Таблица 1
Диагностическая эффективность одиночных и комбинированных методов визуализации РПЖ.

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЦ (%)	ОПЦ (%)	Точность (%)
T2W1	77	64	62	78	70
DWI	81	66	64	81	73
T2W1+DWI	81	74	71	83	77
ПКТ	76	82	77	82	80
T2W1+DWI+ПКТ	91	87	84	92	89

Примечание: ППЦ - положительная прогностическая ценность; ОПЦ- отрицательная прогностическая ценность.

Комбинация использования T2W1+DWI+КТ-перфузия эффективнее чем изолированное использование МР-последовательностей ($P < 0.001$).

Более того диагностическая ценность КТ-перфузии не уступала в эффективности в сравнении с комбинацией T2W1+DWI [13] (рис. 2).

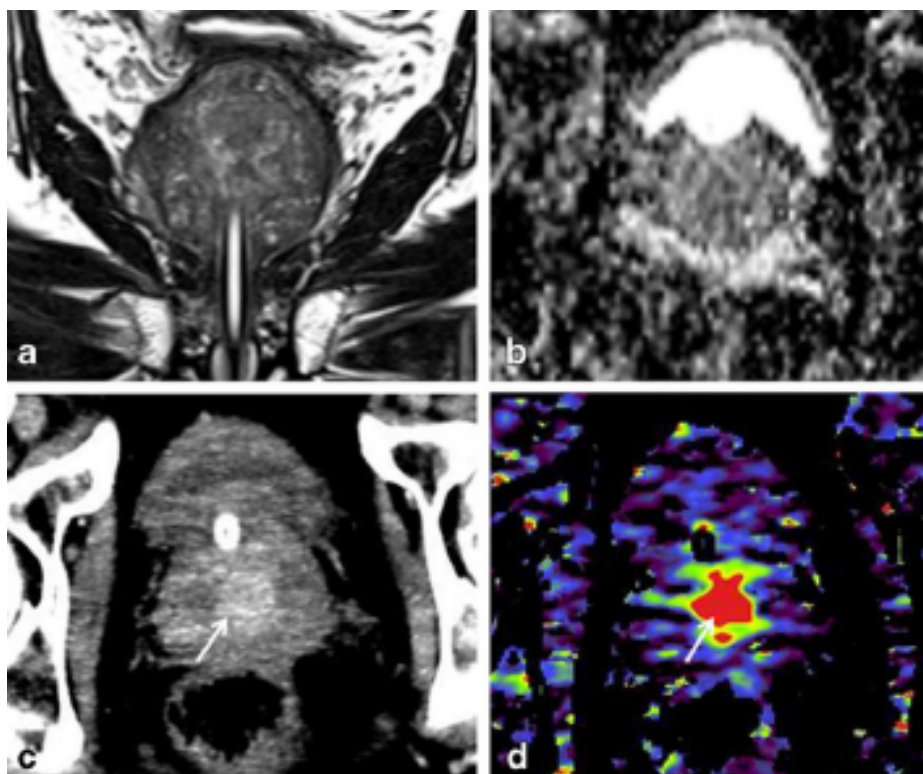


Рис. 2. Пациент 81 лет, уровень ПСА 14.62/нг/мл. В последовательности T2W1 (a) и DWI (b) данных за объёмное образование предстательной железы не выявлено. В аксиальных срезах СМКТ (c) и картах ПКТ (d) в переходной зоне выявлен участок патологического накопления контрастного вещества и нарушение перфузионных характеристик, вследствие гипervasкулярного очага, которых соответствовал РПЖ, подтвержденного гистологически [13].

Увеличение показателя BF в опухолевой ткани в сравнении со здоровой, может быть связано с формированием артериовенозных коллатералей внутри опухоли. Для данных сосудистых формирований характерна низкая устойчивость к изменениям артериального давления, что приводит к увеличению кровотока в капиллярах [26; 27].

Более высокое значение BV в опухолевой, чем в здоровой ткани, может отражать увеличение микроциркуляторного русла за счет образования новых сосудов [28]. Эта гипотеза может быть подтверждена корреляцией между BV и микрососудистой плотностью [25].

Наконец, более высокое значение PS в опухолевой ткани, чем в здоровой, а также его корреляция с микрососудистой плотностью, может свидетельствовать о большей проницаемости стенки новообразованных сосудов в сравнении с нормальными сосудами [29; 30].

В 2010 г Bellomi [29] писал: «Если бы КТ-перфузия была способна надежно идентифицировать очаги в предстательной железе, то теоретически было бы возможно было бы применять

лучевую терапию более прицельно, минимизируя дозу облучения окружающих здоровых тканей» [30]. Более того, помимо точной локализации современная онкология ставит перед рентгенологами задачу оценки эффективности лучевой терапии и прогнозирования длительности и тяжести реабилитации пациентов после лечения аденокарциномы предстательной железы.

Многие исследования указывают на эффективность ПКТ в определении точной локализации и микрососудистой плотности опухоли, однако эффективность в определении локализации и микрососудистой плотности продемонстрировали лишь показатели BF, BV, MTT, PS [25; 37].

Miles и соавторы в 2003 г. выявили, что среднее значение BF было значительно ниже при карциномах низкой степени злокачественности, чем при карциномах высокой степени злокачественности ($p < 0.05$). Аналогичная картина наблюдалась при оценке показателя PS. В тоже время, не отмечалось различий между средним значением BV или MTT и гистологической градацией опухоли ($p > 0.05$) [25].

Tanadini-Lang и соавторами в 2018 г. провели исследование в ходе которого сравнили пациентов из группы низкого и высокого риска. Пациенты со ШГ 7 были разделены на 2 группы: ШГ 3+4 (19 пациентов) и ШГ 4+3 (13 пациентов). Модель логистической регрессии была построена для выявления различий между этими двумя группами. 2 показателя КТ-перфузии внесли в модель значительной вклад ($AUC=0,77$). параметр обратной разности BV был выше у ШГ 3+4 в сравнении с группой ШГ 4+3, тогда как фрактальная размерность BF была меньше. Четыре показателя КТ-перфузии имели достоверную корреляция с микрососудистой плотностью ($R^2=0,53$, $p<0,02$). Показатель микрососудистой плотности (МСП) увеличивался с увеличением межквартильного диапазона в МТТ и BF [32].

Использование КТП для измерения параметров ангиогенеза демонстрирует корреляцию с использованием различных методов, таких как метод микросфер ($r=0,84-0,96$) [33], Н(2) (15)О-РЕТ ($r=0,72$) [35] и измерение фактора роста эндотелия сосудов [36]. Показатель BF измеренный с помощью КТП, так же демонстрирует умеренную корреляцию с гистологическими измерениями микрососудистой плотности ($r=0,44 - 0,62$) [37].

Для эффективного использования современных методов лучевой терапии локализованного РПЖ, таких как, внешнюю лучевую терапию и брахитерапию от рентгенологов требуется точная локализация поражения и сегментация поражения для последующего планирования лечения. Сегодня, по прежнему, в рутинной практике чаще применяют облучение всей предстательной железы [38; 39]. Проведены исследования доказавшие, что локальные рецидивы чаще возникают в месте первичного опухолевого поражения [40], в настоящее время предпринимаются попытки разработать методику, которая позволила бы воздействовать на опухоль большим количеством ионизирующего излучения, при этом дозу для здоровой ткани оставить прежней [41]. Основываясь на компьютеризированных алгоритмах оптимизации плана лечения и методах лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) даже несколько таргетных очагов (СТV) с различными назначенными дозами могут быть обработаны в течении одного сеанса, при этом лучевая нагрузка на здоровые ткани снижается [42; 43].

Одним из необходимых компонентов для использования локализованной рентгенотерапии является визуализация и определение точной локализации и сегментации опухолевого поражения. Точная локализация таргетных очагов и оценки риска для органа во время лечения являются основными проблемами, для решения которых раз-

рабатываются методы лучевой терапии с визуальным контролем [44; 45].

Поскольку КТП подходит для измерения BF, PS, BV метод может быть использован для оценки ответа опухоли на лучевую терапию [30; 31]. Harvey et al. использовали КТП для измерения ряда ангиогенных факторов у пациентов с раком ПЖ после лучевой терапии. Исследование показало, что изменения в предстательной железе через 1-2 недели после лучевой терапии свидетельствуют о увеличении неоангиогенеза, включая увеличение показателей перфузии предстательной железы (от 0.122 мл/мин/мл до 0.263 мл/мин/мл) и фракционального объема сосудов (с 13.7% до 21%), при этом, все параметры остаются повышенными на сроке от 6 до 12 недель [31].

Основными методологическими ограничения использования КТ-перфузии предстательной железы в диагностике РПЖ является ограниченная разрешающая способность в оценке мягких тканей, невозможность выявления мелких опухолевых узлов и достоверной оценки внекапсульного распространения процесса.

КТ-перфузия не позволяет точно определить границы рака предстательной железы в периферической зоне или его инфильтрацию в другие анатомические области предстательной железы или инвазию в капсулу. Эти ограничения имеют существенную роль, особенно у пациентов, которые являются кандидатами на нервосберегающую простатэктомия [48]. Анализ данных выявил более высокие показатели перфузии у пациентов с большими цифрами по шкале Глисона. Однако, у пациентов с высокой степенью злокачественности по шкале Глисона более выражены клинические проявления, а так же хуже прогноз 5-летней выживаемости [47].

Более того близлежащие кости таза вызывают артерфакты в виде полос и увеличение жесткости пучка излучения на КТ.

Еще одним ограничением метода является дополнительное облучение пациента. По данным исследования Luczynska и соавторы в 2014 средняя эффективная доза составила 15-16мЗв. Эта доза выше чем при обычном мультифазном КТ-исследовании данной области, но все же приемлема, особенно для пациентов которым МРТ не подходит или не доступно [47]. При использовании ПКТ в отличие от МРТ ограничивающим фактором является ионизирующее облучение ассоциированное с развитием рака. В частности, при мультифазном КТ-брюшной полости полученная эффективная доза составляет 10-20мЗв [49]. При этом однократная доза в 10 мЗв ассоциирована с риском развития солидного рака или лейкемии в течении жизни на уровне 0,1% [50] и от 0,01% до 0,14% смерти от рака [51]. При этом следует

помнить что данный эффект связан с возрастом, например, для пациента в возрасте 50 лет риск смерти от рака составляет менее 0,02% [51].

Согласно данным многих исследований можно сделать вывод, что ПКТ является недооцененным эффективным методом в диагностике, оценке распространенности и определении функциональных особенностей рака предстательной железы. ПКТ показала свою эффективность при планировании и оценке эффективности лучевой терапии, благодаря ее использованию становится возможным более таргетировано воздействовать на опухоль, при этом не повышая дозу для здоровых тканей. Отмечена достоверная корреляция между показателями микрососудистой плотности, уровнем ПСА, степенью злокачественности опухолей ткани и показателями ПКТ. ПКТ может быть использована у пациентов с высоким уровнем ПСА, но отрицательным результатом биопсии, пациентов с повышенным уровнем ПСА после брюшно-промежностной резекции, пациентов у которых при проведении рутинной спиральной КТ малого таза отмечалось локальное патологическое накопления контрастного вещества в периферической зоне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rider J. R., Wilson K. M., Sinnott J. A., Kelly R. S., Mucci L. A., Giovannucci E. L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol.* 2016;70(6):974-982. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.027.
- Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Gafanov R. A., Kirichek A. A., Anzhiganova Yu. V., Kopyltsov E. I., Sundui Yu. Yu., Matveev V. B. Interim analysis of a non-interventional study on the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. *Oncurology.* 2020;(3):90-101. (In Russ.)
- The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.)
- Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Häggman M., Andersson S.O., Bratell S., Spångberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami H. O., Norlén B. J., Johansson J. E. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;12;352(19):1977-84. doi:10.1056/NEJMoa043739.
- Letran J. L., Blase A. B., Loberiza F. R., Meyer G. E., Ransom S. D., Brawer M. K. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol.* 1998;160(2):426-9. doi:10.1016/s0022-5347(01)62915-x.
- Choy M., Rafii S. Role of angiogenesis in the progression and treatment of prostate cancer. *Cancer Invest.* 2001;19(2):181-91. doi:10.1081/cnv-10000152.
- Weidner N., Carroll P. R., Flax J., Blumenfeld W., Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993 Aug;143(2):401-9.
- Daliani D. Development of angiogenesis inhibition as therapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2000 Dec;14(12 Suppl 13):21-3.
- Buttayan R., Ghafar M. A., Shabsigh A. The effects of androgen deprivation on the prostate gland: cell death mediated by vascular regression. *Curr Opin Urol.* 2000 Sep;10(5):415-20. doi:10.1097/00042307-200009000-00009.
- Luczyńska E., Heinze-Paluchowska S., Blecharz P., Jereczek-Fossa B., Petralia G., Bellomi M., Stelmach A. Correlation between CT perfusion and clinico-pathological features in prostate cancer: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2015 Jan 13;21:153-62. doi:10.12659/MSM.891401.
- Osimani M., Bellini D., Di Cristofano C., Pallechi G., Petrozza V., Carbone A., Laghi A. Perfusion MDCT of prostate cancer: correlation of perfusion CT parameters and immunohistochemical markers of angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):1042-8. doi:10.2214/AJR.11.8267.
- Cullu N., Kantarci M., Ogul H., Adanur S., Okur A., Koc E., Pirimoglu B., Karaca L., Kizrak Y., Polat O. Feasibility study of CT perfusion imaging for prostate carcinoma. *Eur Radiol.* 2014 Sep;24(9):2236-44. doi:10.1007/s00330-014-3212-z.
- Henderson E., Milosevic M. F., Haider M. A., Yeung I. W. Functional CT imaging of prostate cancer. *Phys Med Biol.* 2003 Sep 21;48(18):3085-100. doi:10.1088/0031-9155/48/18/309.
- Jeukens C. R., van den Berg C. A., Donker R., van Vulpen M., Bakker C. J., van Leeuwen M. S., van der Heide U. A. Feasibility and measurement

precision of 3D quantitative blood flow mapping of the prostate using dynamic contrast-enhanced multislice CT. *Phys Med Biol.* 2006 Sep 7;51(17):4329-43. doi:10.1088/0031-9155/51/17/013.

15. Turkbey B., Albert P. S., Kurdziel K., Choyke P. L. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1471-80. doi: 0.2214/AJR.09.2527.

16. Heidegger I., Skradski V., Steiner E., Klocker H., Pichler R., Pircher A., Horninger W., Bektic J. High risk of under-grading and -staging in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0115537. doi: 10.1371/journal.pone.0115537.

17. D'Elia C., Cerruto M. A., Cioffi A., Novella G., Cavalleri S., Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014 Nov;2(6):1145-1149. doi:10.3892/mco.2014.370.

18. Bunsiripaiboon P., Sornmayura P., Wilasrusmee C., Lertsithichai P. The prognostic significance of microvessel density in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2010 Jan;93(1):66-72.

19. Kluetz P. G., Figg W. D., Dahut W. L. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Feb;11(2):233-47. doi: 10.1517/14656560903451716.

20. Prando A., Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Aug;175(2):343-6. doi:10.2214/ajr.175.2.1750343.

21. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol.* 2010 Dec;28(6):687-92. doi:10.1007/s00345-009-0471-4.

22. Cuenod C. A., Fournier L., Balvay D., Guinebretière J. M. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging.* 2006 Mar-Apr;31(2):188-93. doi:10.1007/s00261-005-0386-5.

23. Padhani A. R., Harvey C. J., Cosgrove D. O. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005 Dec;2(12):596-607. doi: 10.1038/ncpuro0356.

24. Luczynska E., Gasinska A., Blecharz P., Stelmach A., Jereczek-Fossa B. A., Reinfuss M. Value of perfusion CT parameters, microvessel density and VEGF expression in differentiation of benign and malignant prostate tumours. *Pol J Pathol.* 2014 Oct;65(3):229-36. doi: 10.5114/pjp.2014.45787.

25. Miles K. A., Griffiths M. R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol.* 2003 Apr;76(904):220-31. doi: 10.1259/bjr/13564625.

26. García-Figueiras R., Goh V. J., Padhani A. R., Baleato-González S., Garrido M., León L., Gómez-Caamaño A. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jan;200(1):8-19. doi:10.2214/AJR.11.8476.

27. Chen Y., Zhang J., Dai J., Feng X., Lu H., Zhou C. Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings. *Abdom Imaging.* 2010 Oct;35(5):622-8. doi: 10.1007/s00261-009-9565-0.

28. Bellomi M., Viotti S., Preda L., D'Andrea G., Bonello L., Petralia G. Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future development. *Radiol Med.* 2010 Sep;115(6):858-74. English, Italian. doi:10.1007/s11547-010-0545-9.

29. Harvey C. J., Blomley M. J., Dawson P., Morgan J. A., Dooher A., Deponte J., Vernon C. C., Price P. Functional CT imaging of the acute hyperemic response to radiation therapy of the prostate gland: early experience. *J Comput Assist Tomogr.* 2001 Jan-Feb;25(1):43-9. doi: 10.1097/00004728-200101000-00008.

30. Harvey C., Dooher A., Morgan J., Blomley M., Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. *Eur J Radiol.* 1999 Jun;30(3):221-6. doi: 10.1016/s0720-048x(99)00015-7.

31. Tanadini-Lang S., Bogowicz M., Veit-Haibach P., Huellner M., Pauli C., Shukla V., Guckenberger M., Riesterer O. Exploratory Radiomics in Computed Tomography Perfusion of Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):685-690. doi: 10.21873/anticancer.12273.

32. Cenic A., Nabavi D. G., Craen R. A., Gelb A. W., Lee T. Y. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999 Jan;20(1):63-73.

33. Gillard J. H., Minhas P. S., Hayball M. P., Bearcroft P. W., Antoun N. M., Freer C. E., Mathews J. C., Miles K. A., Pickard J. D. Assessment of quantitative computed tomographic cerebral perfusion imaging with H₂(15)O positron emission tomography. *Neurol Res.* 2000 Jul;22(5):457-64. doi:10.1080/01616412.2000.11740700.

34. Tateishi U., Kusumoto M., Nishihara H., Nagashima K., Morikawa T., Moriyama N. Contrast-enhanced dynamic computed tomography for the evaluation of tumor angiogenesis in patients with lung carcinoma. *Cancer.* 2002 Aug 15;95(4):835-42. doi: 10.1002/cncr.10730.

35. Wang J. H., Min P. Q., Wang P. J., Cheng W. X., Zhang X. H., Wang Y., Zhao X. H., Mao X. Q. Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May;186(5):1423-30. doi: 10.2214/AJR.04.1408.

36. Hollmann B. G., van Triest B., Ghobadi G., Groenendaal G., de Jong J., van der Poel H. G., van der Heide U. A. Gross tumor volume and clinical target volume in prostate cancer: How

- do satellites relate to the index lesion. *Radiation Oncol.* 2015 Apr;115(1):96-100. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.021.
37. Daniel M., Kuess P., Andrzejewski P., Nyholm T., Helbich T., Polanec S., Dragschitz F., Goldner G., Georg D., Baltzer P. Impact of androgen deprivation therapy on apparent diffusion coefficient and T2w MRI for histogram and texture analysis with respect to focal radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2019 May;195(5):402-411. doi: 10.1007/s00066-018-1402-3.
38. Chopra S., Toi A., Taback N., Evans A., Haider M. A., Milosevic M., Bristow R. G., Chung P., Bayley A., Morton G., Vesprini D., Warde P., Catton C., Ménard C. Pathological predictors for site of local recurrence after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):e441-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.035.
39. Monninkhof E. M., van Loon J.W.L., van Vulpen M., Kerkmeijer L.G.W., Pos F. J., Haustermans K., van den Bergh L., Isebaert S., McColl G. M., Smeenk R. J., Noteboom J., Walraven I., Peeters P.H.M., van der Heide U. A. Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. *Radiation Oncol.* 2018 Apr;127(1):74-80. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.022.
40. Munck Af Rosenschold P., Zelefsky M. J., Apte A. P., Jackson A., Oh JH, Shulman E., Desai N., Hunt M., Ghadjar P., Yorke E., Deasy J. O. Image-guided radiotherapy reduces the risk of under-dosing high-risk prostate cancer extra-capsular disease and improves biochemical control. *Radiat Oncol.* 2018 Apr 12;13(1):64. doi: 10.1186/s13014-018-0978-1.
41. Löser A., Beyer B., Carl C. O., Löser B., Nagaraj Y., Frenzel T., Petersen C., Krüll A., Graefen M., Schwarz R. Toxicity and risk factors after combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiation therapy in men ≥ 75 years with localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2019 May;195(5):374-382. English. doi: 10.1007/s00066-018-1380-5.
42. Verellen D., De Ridder M., Linthout N., Tournel K., Soete G., Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007 Dec;7(12):949-60. doi: 10.1038/nrc2288. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2008 Jan;8(1):71.
43. Künzel L. A., Dohm O. S., Alber M., Zips D., Thorwarth D. Automatic replanning of VMAT plans for different treatment machines: A template-based approach using constrained optimization. *Strahlenther Onkol.* 2018 Oct;194(10):921-928. English. doi: 10.1007/s00066-018-1319-x.
44. Ives E. P., Burke M. A., Edmonds P. R., Gomella L. G., Halpern E. J. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer.* 2005 Sep;4(2):109-12. doi:10.3816/cgc.2005.n.018.
45. Luczynska E., Blecharz P., Dyczek S., Stelmach A., Petralia G., Bellomi M., Jereczek-Fossa B. A., Jakubowicz J. Perfusion CT is a valuable diagnostic method for prostate cancer: a prospective study of 94 patients. *Ecancermedicalscience.* 2014 Oct 27;8:476. doi: 10.3332/ecancer.2014.476.
46. Hricak H., Choyke P. L., Eberhardt S. C., Leibel S. A., Scardino P. T. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):28-53. doi: 10.1148/radiol.2431030580. Erratum in: *Radiology.* 2007 Oct;245(1):302.
47. Li M. M., Rybalov M., Haider M. A., de Jong I. J. Does computed tomography or positron emission tomography/computed tomography contribute to detection of small focal cancers in the prostate? *J Endourol.* 2010 May;24(5):693-700. doi: 10.1089/end.2009.0470.
48. Martin D. R., Semelka R. C. Health effects of ionising radiation from diagnostic CT. *Lancet.* 2006 May 27;367(9524):1712-4. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68748-5. Erratum in: *Lancet.* 2006 Oct 28;368(9546):1494.
49. Brenner D. J., Hall E. J. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2277-84. doi: 10.1056/NEJMra072149.
50. Ferrari M., Huellner M., Pauli C., Seifert B., Danuser H., Veit-Haibach P., Mattei A. Assessment of prostate cancer with integrated CT-perfusion using a sector-wise approach. *Turk J Urol.* 2017 Jun;43(2):152-157. doi: 10.5152/tud.2017.11455.
51. Huellner M. W., Pauli C., Mattei A., Ross S., Diebold J., Vosbeck J., Allgayer B., Strobel K., Veit-Haibach P. Assessment of prostate cancer with dynamic contrast-enhanced computed tomography using an en bloc approach. *Invest Radiol.* 2014 Sep;49(9):571-8. doi: 10.1097/RLI.000000000000055.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Белобородов В. А., Ховалыг Т. В.

Кафедра общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия

Для корреспонденции: Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, e-mail: BVA555@yandex.ru

For correspondence: Vladimir A. Beloborodov, M.D., Ph.D., professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: BVA555@yandex.ru

Information about authors:

Beloborodov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3299-1924>.

Khovalyg T. V., <http://orcid.org/0000-0003-2116-5261>

РЕЗЮМЕ

Перманентный рост числа все новых случаев выявления первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), сохраняющиеся трудности в его раннем лабораторной, клинической и топической диагностике, малодоступность необходимой дорогостоящей аппаратуры определяет эту проблему как одну из наиболее актуальных в современной клинической эндокринологии. Проведен анализ результатов комплексного обследования и хирургического лечения 75 больных с различными клиническими формами ПГПТ. Для своевременного выявления ПГПТ требуется алгоритмизированный подход, обоснованный выбор диагностической программы. Определяющими факторами успеха лечения ПГПТ являются его ранняя диагностика на стадии метаболических нарушений до развития необратимых органических изменений, установка показаний к операции и выбор способа своевременной хирургической коррекции. Колоссальное значение имеет разумная и адекватная морфологическая верификация (гиперплазия или аденома), что определяет решающее значение в выборе объема операции и, в конечном итоге, судьбу больного. В статье акцентируется внимание о существовании трудностей ранней и достоверной диагностики, своевременного и адекватного хирургического лечения, а также необходимости информированности врачей различных специальностей об особенностях ранних клинико-лабораторных проявлений этого заболевания. Лишь только комплексное, иногда многоэтапное, пред- и интраоперационное обследование позволяет достоверно установить истинный диагноз и провести адекватное лечение для цели избавления пациента от указанного заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, диагностика, лечение, эффективность.

EFFICIENCY OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN PAROTHYROID NEOPLASMS

Beloborodov V. A., Khovalyg T. V.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

SUMMARY

The permanent increase in the number of new cases of detection of primary hyperparathyroidism (PHPT), the continuing difficulties in its early laboratory, clinical and topical diagnosis, the inaccessibility of the necessary expensive equipment determines this problem as one of the most urgent in modern clinical endocrinology. The results of a comprehensive examination and surgical treatment of 75 patients with various clinical forms of primary hyperparathyroidism were analyzed. Timely detection of PHPT requires an algorithmic approach, a reasonable choice of a diagnostic program. The determining factors for the success of the treatment of PHPT are its early diagnosis at the stage of metabolic disorders before the development of irreversible organ changes, setting the indications for surgery and choosing the method of timely surgical correction. Reasonable and adequate morphological verification (hyperplasia or adenoma) is of great importance, which determines the decisive importance in choosing the scope of the operation and, ultimately, the fate of the patient. The article focuses on the existence of difficulties in early and reliable diagnosis, timely and adequate surgical treatment, as well as the need for doctors of various specialties to be informed about the features of early clinical and laboratory manifestations of this disease. Only a comprehensive, sometimes multi-stage, pre- and intraoperative examination allows one to reliably establish the true diagnosis and conduct adequate treatment in order to rid the patient of this disease and its complications.

Keywords: primary hyperparathyroidism, diagnosis, treatment, efficacy.

Перманентный рост числа все новых случаев выявления первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), сохраняющиеся трудности в его раннем лабораторной, клинической и топической диагностике,

малодоступность необходимой дорогостоящей аппаратуры определяет эту проблему как одну из наиболее актуальных в современной клинической эндокринологии. Активное внедрение современных высокоэффективных методов лабораторной диагностики, визуализирующих технологий (различные методики ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), сцинтиграфия с использованием селективных радиофармпрепаратов) позволяет снизить число ошибочных заключений и выбору своевременной и оптимальной лечебной тактики. Несмотря на все эти достижения, в Российской Федерации все еще сохраняется низкая выявляемость ПГПТ, особенно его ранних форм. Авторы сообщают о большой части случаев поздней диагностики этого заболевания [1–4].

До настоящего времени сохраняется недостаточная осведомленность практических врачей различных специальностей об особенностях проявлений этого заболевания в его многоликкой клинической симптоматике, подчас с весьма замедленным развитием ярких клинико-лабораторных проявлений с преимущественным поражением различных органов-мишеней, неспецифичности проявлений, маскирующихся другими распространенными заболеваниями почек, костей, зубочелюстной системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а это приводит к его выявлению в поздних стадиях заболевания. Все это свидетельствует о том, что указанная проблема без сомнений носит междисциплинарный характер и требует скорейшего решения [5–7].

Использование имеющихся методов лабораторной диагностики и лучевой визуализации ОЩЖ, создание центров остеопороза принципиально не меняет ситуацию вследствие отсутствия четких указаний для применения на этапе раннего активного выявления ПГПТ. Для своевременного выявления ПГПТ требуется алгоритмизированный подход, обоснованный выбор диагностической программы. Определяющими факторами успеха лечения ПГПТ являются его ранняя диагностика на стадии метаболических нарушений до развития необратимых органных изменений, установка показаний к операции и выбор способа своевременной хирургической коррекции. Колоссальное значение имеет разумная и адекватная морфологическая верификация (гиперплазия или аденома), что определяет решающее значение в выборе объема операции и, в конечном итоге, судьбу больного [7–10].

Цель исследования – изучение эффективности существующей схемы обследования, причин диагностических ошибок и эффективности лечения больных с различными формами ПГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 75 больных (возраст 25–78 лет) с ПГПТ, находившихся на лечение на двух клинических базах кафедры общей хирургии Иркутского государственного медицинского университета и ООО «Линия жизни» г. Иркутска. При комплексном дооперационном обследовании больных использовали общеизвестные традиционные и специальные лабораторные (показатели общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона в сыворотке крови) и топические (ультразвуковое исследование – УЗИ, цветное доплеровское картирование – ЦДК, мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография – МСКТ, сцинтиграфия) методы, остеоденситометрию, пункционную биопсию при сопутствующей патологии щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всех оперированных нами больных костная форма заболевания установлена у 33 больных, смешанная – у 25, а висцеральная – у 17. 40 из 75 больных с первичными проявлениями заболевания неоднократно обращались к врачам различного профиля и нередко длительно и безуспешно находились на лечении по поводу тех или иных проявлений ПГПТ.

При костной форме ПГПТ у 33 больных выявляли характерные клинические и остеоденситометрические признаки остеопороза, анамнестические сведения о бывших патологических переломах, рентгенологические признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии. До обращения к эндокринологу у 6 больных отмечены ошибки в трактовке и верификации характера костной патологии, что привело к необоснованным травматичным вмешательствам по поводу «опухолей» костей, рецидивирующему течению органных нарушений и прогрессированию основного заболевания. Из них у 2 больных выполнены операции на костях по поводу предполагаемой остеобластокластомы, а у одной – хирургические вмешательства на нижней челюсти по поводу «опухоли». Итог этих 3 наблюдений драматичный: поздняя диагностика причинного заболевания, паллиативный характер вмешательств по отношению к органам-мишеням, глубокая инвалидизация и низкое качество жизни больных. По данным предоперационной лабораторной диагностики, в 4 случаях установлен нормокальциемический вариант ПГПТ, в остальных наблюдениях имелись типичные изменения уровней кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови. По данным топической диагностики в 31 наблюдении удалось до операции установить локализацию

патологически измененных околощитовидных желез (ОЩЖ), в одном наблюдении при выраженных клинико-лабораторных изменениях окончательно установлена локализация аденома ОЩЖ лишь при интраоперационной ревизии. При послеоперационном гистологическом исследовании в 30 наблюдениях верифицирована аденома (в 2-х случаях – по 2 аденомы), в двух – аденоматозная гиперплазия и в одном – рак ОЩЖ.

При смешанной форме заболевания у 25 больных выявляли разные сочетания патологических изменений: язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, наличие конкрементов в желчевыводящих и мочевыводящих путях, остеопороз. Из этих больных у 5 ранее была выполнена холецистэктомия, у 7 – удаление конкрементов из мочевыводящих путей (двое – дважды, двое – трижды), резекция желудка – у 3 больных. Из всех 25 наблюдений только в одном случае при дооперационной лабораторной диагностике установлен нормокальциемический вариант ПГПТ. По данным дооперационной топической диагностики в 2-х наблюдениях были отмечены сомнительные данные относительно локализации патологически измененных ОЩЖ, что стало возможным лишь при тщательной интраоперационной ревизии. В обоих случаях были соответствующие клинико-лабораторные изменения. При послеоперационном гистологическом исследовании во всех 23 наблюдениях верифицирована аденома, а в двух – гиперплазия ОЩЖ.

Из 17 больных с висцеральной формой заболевания у 13 не все лабораторные показатели имели типичные изменения. Из них у 6 уровень кальция был на уровне верхней границ нормы, а у 2 – уровень ПТГ находился в пределах референсных значений при повышенном уровне кальция в крови. При послеоперационном гистологическом исследовании в 17 наблюдениях верифицирована аденома и в одном – гиперплазия ОЩЖ.

Заслуживают особого внимания два наблюдения больных с гиперпаратиреозом в рамках множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Из них в одном наблюдении отмечено редкое сочетание нейроэндокринных опухолей пяти различных локализаций (карциноид бронха, опухоли ОЩЖ, надпочечника, гипофиза и поджелудочной железы).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе вышеописанных 75 наблюдений установлено, что манифестация заболевания не сопровождалась наличием патогномичных проявлений ПГПТ. Как правило, «нарастающие» изменения фосфорно-кальциевого обмена вызывали перманентные изменения в «органах-мишенях» и больные первично обращались к врачам разных

специальностей, длительно и неоднократно обследовались, получали неадекватное лечение. В результате этого развивались различные осложнения основного заболевания, которые явились поводом для дальнейшего детального обследования больных, определения верной лечебной тактики и верификации основного заболевания. Эти факты отмечены многими авторами и ранее, что еще раз указывает на необходимость создания программы по выявлению группы пациентов с высокой вероятностью наличия такого заболевания [1-3; 5; 7; 9]. Неблагоприятный исход различных форм ПГПТ мы определили таким понятием как гиперпаратиреоидный статус, который включает клинические и рентгенологические проявления гиперпаратиреоидной остеодистрофии, манифестный нефро- и холелитиаз с нарушением уро- и желчединамики, гастропатии в виде острых и хронических язвенных поражений слизистой желудка и ДПК. Учитывая, что в 11 случаях показатель кальция в крови, а в 2 – ПТГ были в пределах референсных значений, следует рекомендовать динамический контроль указанных параметров в сопоставлении с имеющимися клиническими данными, что может явиться определяющим для окончательного установления гиперпаратиреоидной активности.

В последние десятилетия эндокринная хирургия активно развивается и совершенствуется, предлагаются все новые методы диагностики и оперативного лечения, в том числе и ПГПТ. При этом заболевание остается одной из самых актуальных проблем эндокринной хирургии, требующей создания нового и/или совершенствования существующего лечебно-диагностического подхода. Особенно это касается оперативного лечения этого заболевания, в частности выбора варианта паратиреоидэктомии. Учитывая количество имеющихся вариантов паратиреоидэктомии вкупе со стремлением к оптимизации времени и способа оказания лечебного пособия, возникает необходимость упорядочить и упростить работу хирурга при планировании оперативного лечения ПГПТ (традиционного, малоинвазивного, в т.ч. с использованием селективных технологий разрушения очагов автономного функционирования). В связи с этим, совершенствование существующих подходов к выбору метода оперативного пособия, позволяющих убедительно обосновать выбор оптимальный вариант паратиреоидэктомии, остается крайне актуальным [2; 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя диагностика основного заболевания, длительное многоэтапное обследование и неадекватное синдромальное лечение части больных с ПГПТ у врачей различного профиля, развитие

необратимых осложнений и инвадизации свидетельствуют о сохраняющейся социальной значимости проблемы и мультидисциплинарности его характера. Существует настоятельная необходимость совершенствования национальных стандартов обследования и лечения больных, составляющих группу риска по ПГПТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. А. Наследственные синдромы, ассоциированные с первичным гиперпаратиреозом. Таврический медико-биологический вестник. 2021;2:197-203. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-197-203
2. Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О., Романов Р. М. Оптимизация диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Таврический медико-биологический вестник. 2020;1:71-75. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-71-75
3. Пинский С. Б., Белобородов В. А., Дворниченко В. В., Батороев Ю. К. Опухоли околощитовидных желез. М.: Наука; 2020.
4. Пинский С. Б., Белобородов В. А., Дворниченко В. В., Батороев Ю. К. Нейроэндокринные опухоли. М.: Наука; 2016.
5. Ромашченко П. Н., Фомин Н. Ф., Вшивцев Д. О., Майстренко Н. А., Малеев Ю. В., Криволапов 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. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-11-17.
6. Walker M D, Silverberg S J. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):115-125. doi:10.1038/nrendo.2017.104
7. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Med Clin (Barc). 2018;150(6):226-232. doi:10.1016/j.medcli.2017.07.020
8. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019;51:1-12. doi:10.1159/000491034
9. Cusano N E, Cipriani C, Bilezikian J P. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(6):837-845. doi:10.1016/j.beem.2018.09.009
10. Newey P J. Hereditary Primary Hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(4):663-681. doi:10.1016/j.ecl.2021.08.003

REFERENCES

1. Beloborodov V. A. Hereditary syndromes associated with primary hyperparathyroidism. Tavrishesky Medikobiologichesky Vestnik. 2021;2:197-203. (In Russ.) doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-197-203.
2. Makarov I. V., Sidorov A. Yu., Prokofieva N. A., Khokhlova D. O., Romanov R. M. Optimization of diagnosis and surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism. Tavrishesky Medikobiologichesky Vestnik. 2020;1:71-75. (In Russ.) doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-71-75
3. Pinsky S. B., Beloborodov V. A., Dvornichenko V. V., Batoroev Yu. K. Tumors of the parathyroid glands. M.: Nauka; 2020. (In Russ.)
4. Pinsky S. B., Beloborodov V. A., Dvornichenko V. V., Batoroev Yu. K. Neuroendocrine tumors. M.: Nauka; 2016. (In Russ.)
5. 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 substantiation of the optimal minimally invasive technique for parathyroidectomy. Grekov Bulletin of Surgery. 2021;180(4):11-17. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-11-17.
6. Walker M D, Silverberg S J. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):115-125. doi:10.1038/nrendo.2017.104
7. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Med Clin (Barc). 2018;150(6):226-232. doi:10.1016/j.medcli.2017.07.020
8. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019;51:1-12. doi:10.1159/000491034
9. Cusano N E, Cipriani C, Bilezikian J P. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(6):837-845. doi:10.1016/j.beem.2018.09.009
10. Newey P J. Hereditary Primary Hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(4):663-681. doi:10.1016/j.ecl.2021.08.003

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Леоненко С. Н.¹, Воронов А. Н.², Капитанова Л. Э.², Федорец А. В.², Абрамова К. И.²

¹Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки (КММЦ Святителя Луки) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Кафедра хирургии №1, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Воронов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии №1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», e-mail: vor-an@mail.ru

For correspondence: Alexander N. Voronov, MD, PhD, associate professor of Department of Surgery №1, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: vor-an@mail.ru

Information about authors:

Leonenko S. N., <http://orcid.org/0000-0001-6617-5252>

Voronov A. N., <http://orcid.org/0000-0002-1705-9207>

Kapitanova L. E., <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>

Fedorets A. V., <https://orcid.org/0000-0001-6079-1527>

Abramova K. I., <https://orcid.org/0000-0002-3535-6870>

РЕЗЮМЕ

Проведение эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ) позволило улучшить результаты лечения больных механической желтухой. Однако ЭТПВ способны приводить к послеоперационным осложнениям различной степени тяжести. Для определения частоты встречаемости наиболее изученных и известных осложнений у мужчин и женщин была взята группа, состоящая из 2146 пациентов в возрасте от 16 до 95 лет. ЭТПВ включают в себя: папиллосфинктеротомию, холедохолитоэкстракцию, механическую литотрипсию, эндобилиарное дренирование, эндобилиарное стентирование. В результате данных оперативных вмешательств осложнения наблюдались у 197 пациентов (9,2%). Летальный исход среди больных, повергнутых ЭТПВ и дальнейшим хирургическим вмешательствам, наступил у 10 (0,48%). Причинами летальности были: гнойный холангит с прогрессирующей полиорганной недостаточностью – 7 (0,32%), панкреонекроз – 2 (0,1%), декомпенсация легочно-сердечной недостаточности на фоне холангиосепсиса – 1 (0,05%).

Анализ профилактических мероприятий позволил выявить наиболее эффективные из них, что снизило количество осложнений до 9,2%. Консервативными методами устранены 84,6% случаев возникновения осложнений.

Ключевые слова: эндоскопия, транспапиллярное стентирование, осложнение.

PREVENTION OF COMPLICATIONS OF ENDOSCOPIC TRANSPAPILLARY INTERVENTIONS

Leonenko S. N.¹, Voronov A. N.², Kapitanova L. E.², Fedorets A. V.², Abramova K. I.²

¹St. Luke Clinical medical multidisciplinary center of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Carrying out endoscopic transpapillary interventions (ETPI) allowed to improve the results of treatment of patients with mechanical jaundice. However, ETPI can lead to postoperative complications of varying severity. To determine the frequency of occurrence of the most studied and known complications in men and women, a group consisting of 2,146 patients aged 16 to 95 years was taken. ETPI include: papillosphincterotomy, choledocholithoextraction, mechanical lithotripsy, endobiliary drainage, endobiliary stenting. As a result of these surgical interventions, complications were observed in 197 patients (9.2%). The fatal outcome among patients who were subjected to ETPI and further surgical interventions occurred in 10 (0.48%). The causes of mortality were: purulent cholangitis with progressive multiple organ failure - 7 (0.32%), pancreatic necrosis - 2 (0.1%), decompensation of pulmonary heart failure against the background of cholangiosepsis - 1 (0.05%).

Therefore, a thorough analysis of methods of prevention of complications allowed to determine the most effective of them. The use of such methods decreased the complications to 9.2%. 84.6% of complications were eliminated by means of conservative therapy.

Key words: endoscopy, transpapillary stenting, complication.

Эндоскопические транспапиллярные вмешательства (ЭТПВ) связаны с рядом осложнений, такими как панкреатит, холангит, кровотечение

и перфорация стенки ДПК (двенадцатиперстной кишки), вклинение корзины Дормиа с конкрементом в дистальном отделе холедоха. Эти осложне-

ния могут варьировать от легких до тяжелых, приводящих к длительной госпитализации, открытым хирургическим вмешательствам, в ряде случаев приводящим к необратимой инвалидности или даже к летальному исходу [1]. Осложнения ЭТПВ стали лучше понимать в последнее десятилетие с принятием и введением новых рекомендаций по минимизации рисков. Рациональный отбор пациентов, которым проводится ЭТПВ, квалифицированные хирурги, использующие новые методы, а также быстрое выявление и лечение постоперационных осложнений, являются ключом к успешной их профилактике и лечению.

Цель работы: оценка эффективности профилактических мероприятий при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 2146 вмешательств у больных (женщин 1588 (74%), мужчин 558 (26%)) возрастом от 16 до 95 лет, проходивших лечение с 2000 по 2021 год. Механическая желтуха была у 1079 (50,3%) больных. Уровень билирубинемии составлял 25,9-1422 мкмоль/л, длительность желтухи от 2 до 45 суток. Лечебный спектр представлен следующими ЭТПВ: папиллосфинктеротомия с последующей холедохоэкстракцией или МЛТ – 1937 (90,3%), эндобилиарным дренированием – 39 (1,8%) и эндобилиарным стентированием – 28 (1,3%). Чрескожные чреспеченочные эхоконтролируемые холангиостомии (ЧЧЭХ) выполнены у 83 (3,9%) больных с высоким уровнем билирубинемии (более 220 мкмоль/л) или при неэффективности ЭТПВ.

Тяжесть осложнений оценивается, в первую очередь, по клиническим и лабораторным данным сложности ЭТПВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее распространенными осложнениями ЭТПВ являются панкреатит, перфорация стенки ДПК, кровотечения из папиллотомного разреза и холангит. Частота развития осложнений в ранний послеоперационный период в нашем исследовании составила 197 больных (9,2%). Обращаем внимание на то, что у 139 (6,5%) лечебные ЭТПВ выполнить не удалось. Причинами неудач у этой группы больных являлись: рубцовая деформация ДПК – 67 (48,4%), глубокие парапапиллярные дивертикулы (ППД) – 28 (20,3%), отказ больного от вмешательства – 14 (10,1%), опухолевое поражение зоны БСДК (большой сосочек двенадцатиперстной кишки) – 13 (9,4%), причины связанные с поломкой аппаратуры – 8 (5,4%), резекция желудка в анамнезе – 5 (3,9%), выраженная перистальтика ДПК – 3 (2,3%). Ввиду неэффективности ЭТПВ 84 (3,9%) больным выполнены ЧЧЭХ.

После ликвидации билиарной гипертензии, купирования холангита эта группа больных оперирована лапароскопическим или лапаротомным доступом. У 2007 (93,5%) больных ЭТПВ были эффективны. Лечебные ЭТПВ в один этап проведены 1792 (83,5%) больным, из которых у 125 (7%) папиллосфинктеротомии осуществлены атипично. В два этапа ЭТПВ выполнены 247 (11,5%), трехэтапные вмешательства потребовались 39 (1,8%) больным. Основными причинами этапных ЭТПВ были крупные или фиксированные конкременты в холедохе, труднодоступность БСДК вследствие расположения последнего в полости ППД, кровотечение из папиллотомного разреза, вклинение фрагментов конкрементов после МЛТ, необходимость повторных санаций желчных путей при холангите. Консервативными мероприятиями осложнения успешно устранены у 167 (84,6%) пациентов. 30 (15,4%) больным с осложнениями после ЭТПВ потребовались дополнительные оперативные вмешательства. Летальный исход среди больных, подвергнутых ЭТПВ и дальнейшим хирургическим вмешательствам, наступил у 10 (0,48%). Причинами летальности были: гнойный холангит с прогрессирующей полиорганной недостаточностью – 7 (0,32%), панкреонекроз – 2 (0,1%), декомпенсация легочно-сердечной недостаточности на фоне холангиосепсиса – 1 (0,05%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа заболеваний и способов их хирургического лечения, было выделено 4 наиболее эффективных метода профилактики осложнений до и после ЭТПВ [2; 3].

В их число входят:

1. отбор больных с учетом выявления противопоказаний (декомпенсированная сердечная патология, коагулопатия, гипербилирубинемия свыше 220 мкмоль/л, развитие синдрома печеночно-клеточной недостаточности). Объем диагностики на дооперационном этапе включает обязательное выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), экспертного УЗИ, МР-холангиографии наряду со стандартными дооперационными обследованиями [4; 5];
2. комплекс преоперационных профилактических мероприятий включает: премедикацию (НПВС – диклофенак per rectum, синтетический аналог соматостатина 100 мг подкожно за 60 минут до операции, бензогексоний 1,0 мл), очистительную клизму, голод в течение не более 6 часов [6];
3. интраоперационная профилактика: селективная канюляция холедоха с аспирационной пробой, выполнение ЭПСТ с соблюде-

нием анатомических ориентиров и использованием коагулятора, преимущественно в режиме резки и минимально эффективном показателе мощности – неотъемлемые составляющие операции. Режим коагуляции применяется только в случаях активного кровотечения;

4. в послеоперационном периоде проводили комплексную консервативную терапию: синтетические аналоги соматостатина, ингибиторы ферментов протеолиза, гемостатические средства, гепатотропные препараты при выраженной гипербилирубинемии, специфическая диета.

Панкреатит, связанный с ЭТПВ, характеризуют как синдром, состоящий из нарастающих опоясывающих болей, лейкоцитоза и гиперамилаземии [7]. Этиологическими факторами данного осложнения являются введение контрастного вещества в главный панкреатический проток, проведение баллонной дилатации, папиллосфинктеротомии [8]. Одним из серьезных осложнений ЭТПВ является кровотечение. Редким и наиболее грозным осложнением является перфорация ДПК, в большинстве случаев приводящая к летальному исходу [9].

Лапароскопическую холецистэктомию, холедохолитотомию, дренирование холедоха проводят при невозможности удалить конкременты из него при выполнении ЭПСТ [9]. Вклинение корзинки с конкрементом в общий желчный проток расценивают как осложнение транспапиллярных вмешательств и, в большинстве своём, это является показанием к хирургическому вмешательству [10; 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ всех профилактических мероприятий при осложнениях помог выявить наиболее эффективные способы их проведения и снизить количество осложнений до 9,2%. В свою очередь, консервативными методами устранены 84,6% случаев возникновения осложнений. Дальнейшее совершенствование техники ЭТПВ и методов профилактики послеоперационных осложнений остаются актуальными направлениями в улучшении результатов лечения больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the

Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А. Г., Зюбина Е. Н., Туровец М. И., Мандриков В. В., Бурчуладзе Н. Ш., Герасимов М. В. Эпидуральная анальгезия как метод профилактики развития острого послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Вестник ВолгГМУ. 2011;2(38):63-66.
2. Патент РФ на изобретение № 2506037. Оpubл.10.02.2014, Бюл. №4. Туровец М. И., Зюбина Е. Н., Спиридонов Е. Г., Акинчиц А. Н. Способ определения индивидуального риска развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002506037_20140210_C1_RU/. Доступно 20.02.2022.
3. Cotton P. V., Garrow D. A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):80-88. doi: 10.1016/j.gie.2008.10.039
4. Фёдоров А. Г., Давыдова С. В., Климов А. Е. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения: обзор литературы. Неотлож. мед. помощь. 2012;(3):29–35.
5. Бебуришвили А. Г., Зюбина Е. Н., Туровец М. И., Мандриков В. В. Методы профилактики острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(8):35-40. doi:10.17116/hirurgia2015835-40.
6. Andriulli A., Clemente R., Solmi L., Terruzzi V., Suriani R., Sigillito A., Leandro G., Leo R., De Maio G., Perri F. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):488-495. doi:10.1067/mge.2002.128130.
7. Abdel Aziz A. M., Lehman G. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol.* 2007;13(19):2655-68. doi:10.3748/wjg.v13.i19.2655.
8. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. Incidence rates of postERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2017;102(8):1781-1788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
9. Bang U. C., Nojgaard C., Andersen P. K., Matzen P. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol*

Ther. 2009;29(10):1078-1085. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03978.x.

10. Barkay O., Niv E., Santo E. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc.* 2008;22(9):1971-1976. doi: 10.1007/s00464-007-9738-2. Epub 2008 Jan 24.

11. Zazour A., Khannoussi W., Kharrasse G., Ismaili Z. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy.* 2020; 52(S 01): S299. doi:10.1055/s-0040-1704954

REFERENCES

1. Beburishvili A. G., Ziubina E. N., Turovets M.I., Mandrikov V.V., Burchuladze N. S., Gerasimov M. V. Preventive effect of epidural analgesia on post-ERCP. *Vestnik of VolgGMU.* 2011;2(38):63-66. (In Russ.).

2. Patent RU №250603. Publ.10.02.2014, *Byul. №4.* Turovets M.I., Zyubina E.N., Spiridonov E.G., Akinchits A.N. A method of determining individual risk of acute pancreatitis after endoscopic transpapillary interventions. (In Russ.). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002506037_20140210_C1_RU/. Accessed 20.02.2022.

3. Cotton P. B., Garrow D. A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):80-88. doi:10.1016/j.gie.2008.10.039.

4. Fedorov A. G., Davydova S. V., Klimov A. E. Complications of endoscopic transpapillary interventions, approaches to prevention and treatment. *Neotložnaâ medicinskaâ pomoš'.* 2012;(3):29-35. (In Russ.).

5. Beburishvili A. G., Zyubina E. N., Turovets M. I., Mandrikov V. V. Methods of acute pancreatitis prevention after endoscopic transpapillary interventions. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015;(8):35-40. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia2015835-40.

6. Andriulli A., Clemente R., Solmi L., Terruzzi V., Suriani R., Sigillito A., Leandro G., Leo R., De Maio G., Perri F. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):488-495. doi:10.1067/mge.2002.128130.

7. Abdel Aziz A. M., Lehman G. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol.* 2007;13(19):2655-68. doi:10.3748/wjg.v13.i19.2655.

8. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. Incidence rates of postERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2017;102(8):1781-1788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.

9. Bang U. C., Nojgaard C., Andersen P. K., Matzen P. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1078-1085. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03978.x.

10. Barkay O., Niv E., Santo E. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc.* 2008;22(9):1971-1976. doi: 10.1007/s00464-007-9738-2. Epub 2008 Jan 24.

11. Zazour A., Khannoussi W., Kharrasse G., Ismaili Z. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy.* 2020; 52(S 01): S299. doi:10.1055/s-0040-1704954.