

2.2020
ТОМ 14

Endocrine Surgery

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ



- Крибриформно-морулярный рак щитовидной железы
- Клиническое наблюдение токсического многоузлового зоба со сдавлением органов шеи
- Клиническое наблюдение редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с проинсулин-секретирующей активностью
- Первичный гиперпаратиреоз: анализ клинического случая
- В память о Харви Уильямсе Кушинге — пионере нейрохирургии



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Эндокринная хирургия

Том 14, №2

Апрель-Июнь

2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

0,851

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 27.01.2021 г.
Подписано в печать 19.03.2021 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Издание зарегистрировано Комитетом
Российской Федерации по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС7761849 от 25.05.15.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.М. АРТЕМОВА, д.м.н.
Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н.
Г.А. БЕЛЯКОВ, к.м.н.
В.О. БОНДАРЕНКО, д.м.н., профессор
А.В. ВОРОНЦОВ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
И.А. ЕРОШКИН, д.м.н.
А.Е. ЗОТИКОВА, д.м.н.
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
О.В. РЕМИЗОВ, д.м.н.
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н.
В.Н. СМОРЩОК, к.м.н.
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.Н. БУБНОВ, профессор (СанктПетербург);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
К. КАРАВАДЖИ, профессор (Италия);
В.О. ОЛЬШАНСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАМН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (СанктПетербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«ENDOCRINE SURGERY»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka

Impact-Factor RSCI 2018

0,851

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com

WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Endocrine Surgery

Vol. 14 Issue 2 April-June 2020

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD

CHAIRMAN

DEDOV I.I., MD, PhD, academician of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

ARTEMOVA A.M., MD, PhD
BEL'TSEVICH D.G., MD, PhD
BELYAKOV G.A., MD, PhD
BONDARENKO V.O., MD, PhD, professor
VORONTSOV A.V., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
EROSHKIN I.A., MD, PhD
ZOTIKOVA A.E., MD, PhD
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
REMIZOV O.V., MD, PhD
SLEPTSOV I.V., MD, PhD
SMORSHCHOK V.N., MD, PhD
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS

EDITORIAL BOARD

V.ZH. BRZHEZOVSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
A.N. BUBNOV, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
A.V. EGOROV, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
K. KARAVADZHI, MD, PhD, professor (Italy);
V.O. OL'SHANSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
V.G. POLYAKOV, MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
A.F. ROMANCHISHEN, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
S.S. KHARNAS, MD, PhD, professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
Т.А. Бритвин, О.А. Нечаева, М.Е. Белошицкий, Т.С. Тамазян, Е.В. Бондаренко, Л.Е. Гуревич, Д.Ю. Семенов КРИБРИФОРМНО-МОДУЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	4	Britvin T.A., Nechaeva O.A., Beloshitsky M.E., Tamazyan T.S., Bondarenko E.V., Gurevich L.E., Semenov D.Y. CRIBRIFORM-MORULAR THYROID CARCINOMA
Е.Г. Григорьев, Е.А. Ильичева, Г.А. Берсенов, В.Н. Махутов, Т.Ю. Серебренникова КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО МНОГОУЗЛОВОГО ЗОБА СО СДАВЛЕНИЕМ ОРГАНОВ ШЕИ	10	Grigoryev E.G., Ilyicheva E.A., Bersenev G.A., Makhutov V.N., Serebrennikova T.Y. CASE REPORT OF TOXIC MULTINODULAR GOITER WITH COMPRESSION SYNDROME
А.Р. Волкова, С.В. Дора, Е.Н. Остроухова, А.В. Лискер, Г.В. Семикова, Е.Ю. Демьденко КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОИНСУЛИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ	16	Volkova A.R., Dora S.V., Ostrouchova E.N., Lisker A.V., Semikova G.V., Demydenko E.U. A RARE CASE OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR WITH PROINSULIN SECRETING ACTIVITY
Л.М. Фархутдинова, С.Ю. Мохаммад, И.М. Ямаев, Б.И. Абдулгужин ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	21	Farkhutdinova L.M., Mohammad S.Y., Yamaev I.M., Abdulguzhin B.I. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CASE REPORT
РЕДАКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ		EDITORIAL
А.Г. Сарибекян, Н.В. Пачуашвили В ПАМЯТЬ О ХАРВИ УИЛЬЯМСЕ КУШИНГЕ — ПИОНЕРЕ НЕЙРОХИРУРГИИ	25	Saribekian A.G., Pachuashvili N.V. IN MEMORY OF HARVEY WILLIAMS CUSHING-PIONEER OF NEUROSURGERY

КРИБРИФОРМНО-МОДУЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Т.А. Бритвин*, О.А. Нечаева, М.Е. Белошицкий, Т.С. Тамазян, Е.В. Бондаренко, Л.Е. Гуревич, Д.Ю. Семенов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Наряду с классическим папиллярным раком щитовидной железы существуют его редкие гистологические варианты с характерными клиническими особенностями, о которых практикующие врачи информированы недостаточно. Представляем наблюдение 25-летней пациентки, которой на основании ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии был поставлен клинический диагноз: папиллярный рак щитовидной железы. Проведена тиреоидэктомия. При гистологическом и иммуногистохимическом (экспрессия цитокератина-19, CD56, тиреоглобулина, β -катенина) исследовании была верифицирована крибриформно-морулярная карцинома. Этот вариант папиллярного рака в подавляющем числе случаев ассоциирован с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки — заболеванием, обусловленным мутацией гена-супрессора APC, которое характеризуется наличием множественных аденоматозных полипов в толстой кишке со 100% риском малигнизации и развития рака толстой кишки. Пациентке была выполнена колоноскопия и обнаружены полипы размером от 1 мм до 3,5 см во всех отделах толстой кишки и в прямой кишке. Молекулярно-генетический анализ крови показал наличие мутации в гене APC p.S1104X. Проведена профилактическая колопроктэктомия. При гистологическом исследовании верифицированы тубулярные и тубулярно-ворсинчатые аденомы с умеренной дисплазией эпителия. В течение 6 лет наблюдения за пациенткой отмечается структурная и биохимическая ремиссия рака щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: крибриформно-морулярный рак; семейный аденоматозный полипоз; APC ген; клинический случай.

CRIBRIFORM-MORULAR THYROID CARCINOMA

© Timur A. Britvin*, Olga A. Nechaeva, Mikhail E. Beloshitsky, Tatyana S. Tamazyan, Ekaterina V. Bondarenko, Larisa E. Gurevich, Dmitry Yu. Semenov

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Along with classic papillary thyroid cancer, there are rare histological variants with special clinical features, and often physicians are not well informed about them. We present a clinical case of 25 years-old female, who was diagnosed with papillary thyroid cancer based on neck ultrasound and fine needle aspiration biopsy followed by thyroidectomy. The histological and immunohistochemical investigation (expression of cytokeratin-19, CD 56, thyroglobulin, β -catenin) were performed and cribriform-morular carcinoma was identified. It's believed that this type of papillary thyroid cancer in the majority of cases is associated with familial adenomatous polyposis of the colon. This disease with an autosomal dominant type of inheritance is caused by the mutation of the APC suppressor gene and characterized by the presence of multiple adenomatous polyps in the colon with a 100% risk of malignancy and colon cancer. The patient underwent an additional examination with colonoscopy which revealed polyps in all parts of the colon ranging in size from 1 mm to 3.5 cm. We identified mutation in gene APC — p.S1104X and performed a preventive colectomy. The histological examination verified tubular and tubulovillous adenomas with moderate epithelial dysplasia. During 6 years of follow-up of patient, structural and biochemical remission of thyroid cancer was observed.

KEYWORDS: cribriform-morular carcinoma; familial adenomatous polyposis; APC gene; clinical case.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Крибриформно-морулярный рак (КМР) является редким гистологическим вариантом папиллярной карциномы щитовидной железы (ЩЖ), составляя не более 0,2–0,5% всех случаев [1–3]. Однако эта опухоль имеет клинические особенности, незнание которых может иметь катастрофические последствия для пациента.

КМР может возникать спорадически, но в подавляющем числе случаев его развитие ассоциировано с семейным аденоматозным полипозом (САП) толстой кишки (ТК) [3, 4]. САП — заболевание с аутосомно-доминантным

типом наследования, встречающееся с частотой 1:10 000, в основе которого лежит герминальная мутация в гене APC, локализованном на длинном плече 5 хромосомы. Заболевание характеризуется формированием множественных (от 100 до нескольких тысяч) аденоматозных полипов во всех отделах ТК и в прямой кишке, а его потенциальная опасность заключается в том, что к 40-летнему возрасту абсолютно у всех пациентов без соответствующего лечения развивается рак толстой кишки [5, 6].

Наряду с ТК при САП могут поражаться и другие органы с развитием различных патологических процессов. В настоящее время многообразие проявлений САП

достаточно хорошо изучено и включает полипы желудка и двенадцатиперстной кишки, остеомы, десмоидный фиброматоз, гепатобластому, опухоли головного мозга, надпочечников, яичников, кожи и мягких тканей. Подробное изложение внекишечных проявлений САП представлено в литературном обзоре Dinarvand P. и соавт. [7]. Узловые образования ЩЖ, по литературным данным, встречаются у 80% больных САП, а доля КМР ЩЖ в структуре внекишечных проявлений достигает 12% [8, 9].

Как правило, КМР ЩЖ выявляется при динамическом обследовании больных с уже подтвержденным генетическими тестами диагнозом САП, обычно в возрасте до 30 лет [1, 6]. Вместе с тем, хотя и довольно редко, САП может манифестировать внекишечными проявлениями, в том числе и КМР ЩЖ, что иллюстрирует представленное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Х., 25 лет. Из анамнеза известно, что за 4 мес до обращения в МОНИКИ в медицинском центре по месту жительства, в рамках прегравидарной подготовки, было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ и выявлены множественные узловые образования в обеих долях, наибольшее размером 22×13 мм в правой доле. Нарушений функции ЩЖ не отмечено: тиреотропный гормон (ТТГ) — 1,2 мкМЕ/мл (норма: 0,27–4,20), свободный тироксин (Т₄св.) — 15,4 пмоль/л (норма: 10,8–22,0). Пациентка была направлена в МОНИКИ для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. При цитологическом исследовании биоптата узла правой доли ЩЖ верифицирован папиллярный рак. Дополнительно проведено: УЗИ брюшной полости — очаговых образований в печени не обнаружено; рентгенография грудной клетки — легочные поля без очаговых и инфильтративных теней, легочный рисунок не изменен, корни легких структурны, не расширены, сердце в поперечнике не увеличено, аорта не расширена, диафрагма обычно расположена, синусы свободные. На основании результатов обследования пациентке был поставлен диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы, cT2N0M0, и рекомендовано хирургическое лечение.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При поступлении общее состояние пациентки было удовлетворительным (статус по шкале ECOG — 0). Предъявляла жалобы на наличие опухолевого образования на шее. Наследственный анамнез в отношении заболеваний ЩЖ отягощен не был. В правой доле ЩЖ пальпировался плотный опухолевый узел около 2 см, округлой формы, с довольно четкими границами, смещаемый при глотании и пальпации. Левая доля железы и лимфатические узлы на шее не пальпировались.

Показатели клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования сыворотки крови, коагулограммы в пределах референсных значений.

С уточняющей целью проведено УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов шеи: железа расположена типично, с ровными и четкими контурами, в размерах не увеличена — правая доля размерами 40×25×15 мм, левая доля — 40×15×15 мм, перешеек — до 3 мм. Эхогенность обеих долей средняя, структура изменена за счет диффузно расположенных гипоэхогенных зон без четких контуров, до 4 мм; в нижнем полюсе правой доли определяется гипоэхогенное узловое образование, неоднородное по структуре, с нечеткими контурами, размерами 22×15×13 мм, в режиме цветного доплеровского картирования регистрируется интранодулярный кровоток (TR-5). На шее с обеих сторон вдоль сосудисто-нервного пучка визуализируются неизмененные лимфатические узлы, размерами до 12×3 мм, с ровными и четкими контурами, с сохраненной дифференцировкой на слои. Измененных и увеличенных лимфатических узлов не выявлено. В зонах типичной проекции околощитовидных желез дополнительных образований не определяется (рис. 1).

Лечение

15.01.2014 проведена тиреоидэктомия. По данным морфологического исследования, макроскопически — в правой доле: в нижнем полюсе узел неправильной формы, белесовато-серого цвета, размерами 1,7×1,2×1,5 см, с нечеткими границами с прилежащей тканью; аналогичные два узла размером 0,2 см и 0,3 см в центральных

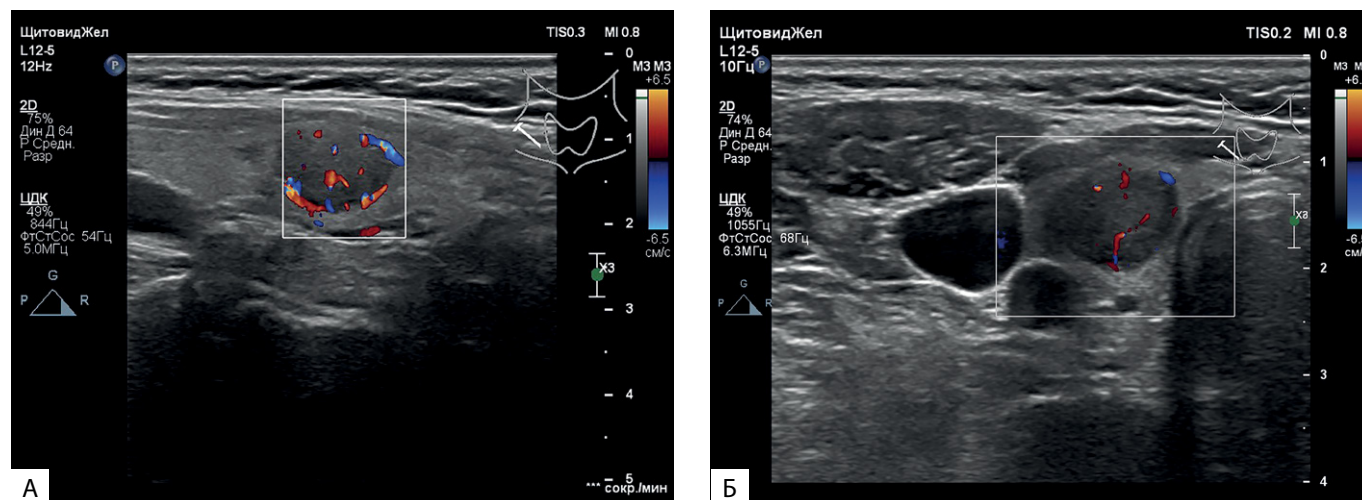


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение правой доли щитовидной железы в В-режиме с использованием цветного доплеровского картирования: А — продольное сканирование; Б — поперечное сканирование.

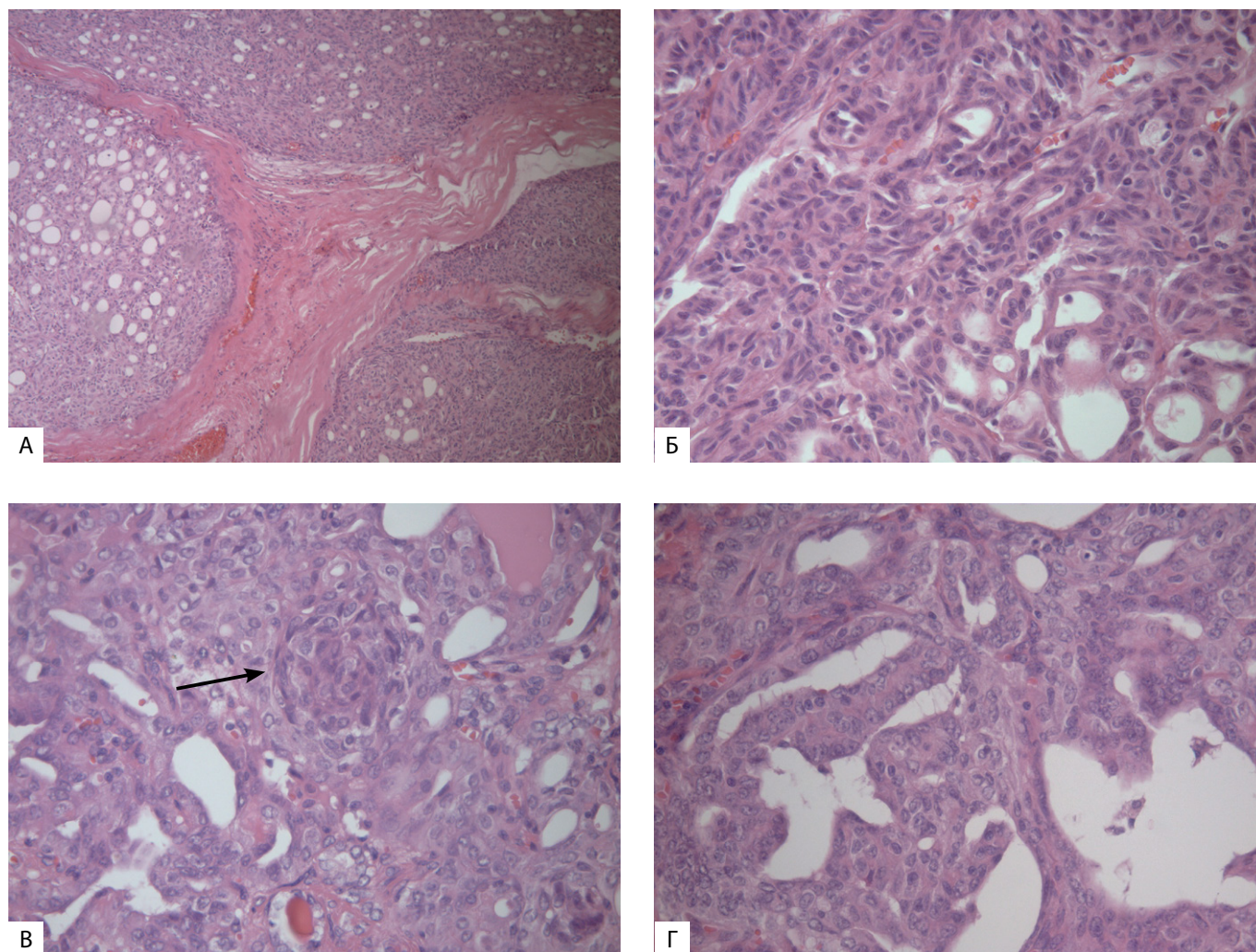


Рисунок 2. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы, окраска гематоксилином и эозином: А — множественные узлы (ув. х40); Б — крибровые (дырчатые), трабекулярные, солидные, микрофолликулярные структуры опухоли (ув. х125); В — морула (указана стрелкой), окруженная крибровыми и солидными структурами опухоли (ув. х250); Г — участки папиллярного строения в опухолевом узле (ув. х250). Микрофото из личного архива Казанцевой И.А. и Бондаренко Е.В.

отделах и в верхнем полюсе; в левой доле: в центральных отделах узел белесовато-серого цвета, 0,3 см, с четкими границами с прилежащей тканью. Гистологически в обеих долях верифицированы опухолевые узлы, в пределах которых отмечался многоузловой тип роста отдельными очагами, наличие, наряду с папиллярными (сформированными и зачаточными), крибровыми (дырчатыми), морулярными, трабекулярными, солидными и микрофолликулярными структур (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании в ткани опухолевых узлов выявлена экспрессия цитокератина-19 и CD56, аномальная экспрессия β -катенина в ядрах и цитоплазме опухолевых клеток; тиреоглобулин экспрессировался только местами в сохраненных участках внеопухолевой паренхимы щитовидной железы (рис. 3).

По совокупности гистологического строения и иммунофенотипа верифицирован мультифокальный крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака ЩЖ, без инвазии капсулы органа и васкулярной инвазии.

Таким образом, заключительный клинический диагноз звучал так: Крибриформно-морулярный рак щитовидной железы, pT1b(m)N0M0, I стадия.

Пациентке назначена супрессивная гормональная терапия левотироксином натрия в суточной дозе 125 мкг

и рекомендовано дополнительное обследование с целью диагностики САП ТК, от которого она воздержалась.

В начале 2015 г. стала отмечать периодические запоры и примесь крови и слизи в кале, что послужило поводом к проведению ранее рекомендованного обследования: молекулярно-генетический анализ крови — в гене APC обнаружена мутация p.S1104X; по данным фиброколоноскопии — просвет ТК во всех отделах не изменен, складки выражены, тонус кишки сохранен, слизистая оболочка розовая, сосудистый рисунок четкий, во всех отделах ТК имеются розовые плоские полипы размерами 1–3 мм, до 5–7 на гаустру, в восходящей кишке розовый полип размером 1,5 см на суженном основании, также во всех отделах ТК имеются розовые полипы размерами 6–7 мм на широком основании, до 2–3 на отдел, в сигмовидной кишке полип красного цвета около 3,5 см, на суженном основании, в прямой кишке определяется 15 полипов на широком основании, розового цвета, размером 5–6 мм, дистальный из них расположен на 1,5 см от внутреннего края анального канала.

Таким образом, полученные результаты подтвердили предполагаемый диагноз САП ТК.

В июле 2015 г. проведена колопроктэктомия с формированием тонкокишечного J-образного резервуара

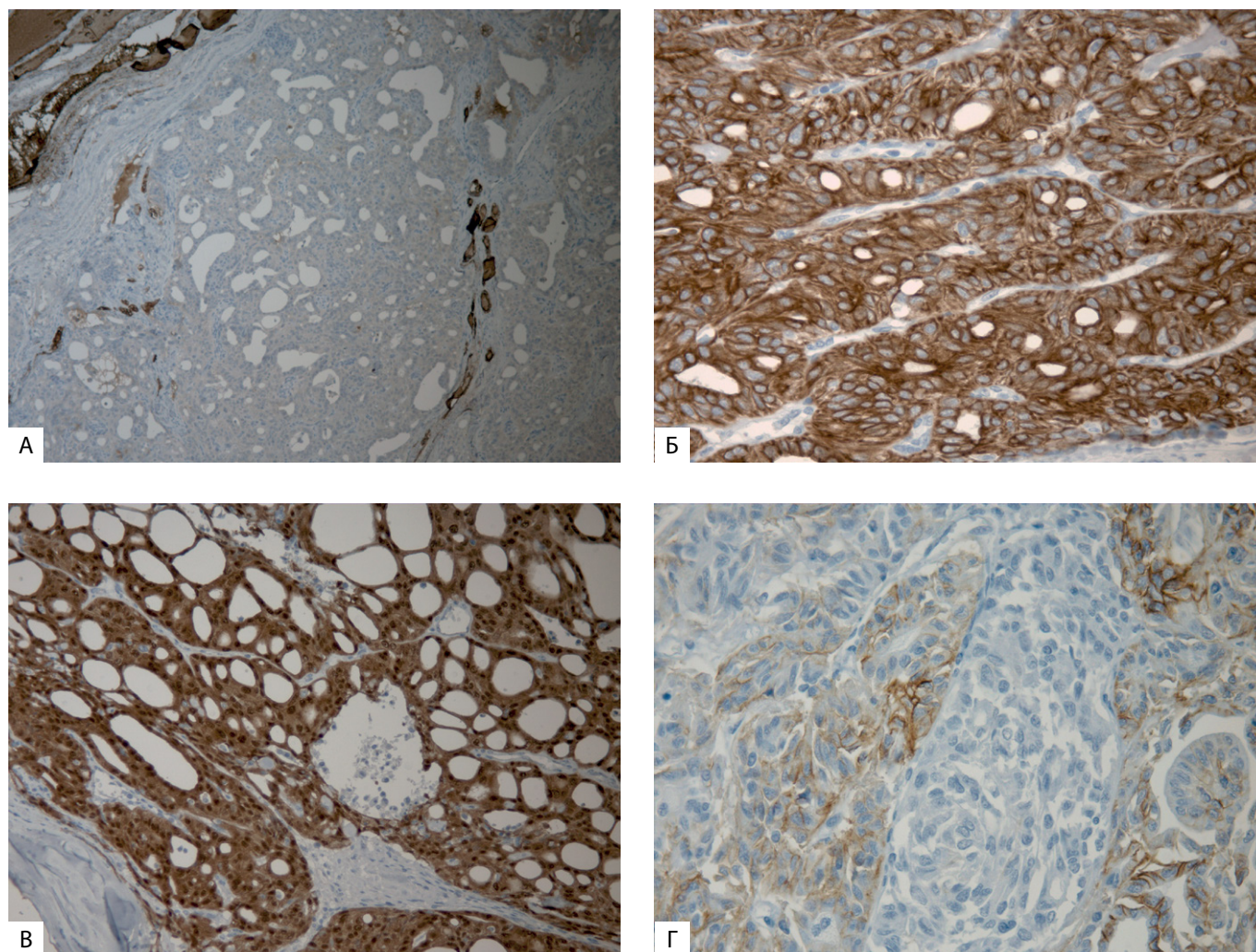


Рисунок 3. Иммунофенотип крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы: А — отсутствие экспрессии тиреоглобулина в клетках опухоли и наличие экспрессии в ткани неизменной щитовидной железы, окружающей опухолевые структуры (ув. $\times 125$); Б — интенсивная цитоплазматическая экспрессия цитокератина-19 (ув. $\times 250$); В — ядерно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина в клетках опухоли (ув. $\times 250$); Г — неравномерная, очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD56 в папиллярных структурах опухоли (ув. $\times 250$). Микрофото из личного архива Казанцевой И.А. и Бондаренко Е.В.

и илеоректального анастомоза, илеостомия. При гистологическом исследовании верифицированы тубулярные и тубулярно-ворсинчатые аденомы со слабой и умеренной дисплазией эпителия. Вторым этапом проведено закрытие илеостомы.

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациентка находилась под динамическим наблюдением. В 2016 г. у нее были выявлены два опухолевых образования мягких тканей передней брюшной стенки, проведено их иссечение. Гистологически опухолевые узлы представлены разрастаниями соединительной ткани, без митозов и некрозов, с инфильтрацией мышечных волокон и жировой клетчатки. Заключение: десмоидный фиброматоз.

В 2017 г. по данным МРТ брюшной полости в проекции корня брыжейки тонкой кишки был обнаружен участок уплотнения без четких контуров размерами $4 \times 2,5$ см, имеющий умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал на изотропных сериях диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Дополнительно выполнена компьютерная томография брюшной полости: на фоне диффузного уплотнения клетчатки корня брыжейки тонкой кишки определяется более плотный участок без четких

контуров, размерами $3,7 \times 1,9$ см, не накапливающий контрастный препарат. Данные исследований расценены как абдоминальная десмоидная фиброма.

При осмотре в январе 2020 г. общее состояние удовлетворительное. По органам и системам без видимой патологии.

По данным анализов крови: ТТГ р — $0,4235$ мкМЕ/мл (норма $0,35-4,94$), T_4 св. — $13,82$ пмоль/л (норма $9,00-19,05$), тиреоглобулин — менее $0,20$ нг/мл (норма $1,60-59,0$), антитела к тиреоглобулину — $0,88$ МЕ/мл (норма $0,00-4,00$), раково-эмбриональный антиген (РЭА) — $1,63$ нг/мл (норма для некурящих $0-3,8$).

УЗИ шеи: в проекции удаленных долей и перешейка ЩЖ остаточной паренхимы и дополнительных образований не выявлено. Увеличенных паратрахеальных и измененных лимфоузлов не обнаружено, вдоль сосудисто-нервных пучков шеи с обеих сторон определяются единичные лимфоузлы с сохраненной дифференцировкой на слои.

МРТ брюшной полости: картина десмоидной фибромы корня брыжейки тонкой кишки, без динамики роста по сравнению с МРТ от 2017, 2018, 2019 гг.

На основании данных обследования констатирована биохимическая и структурная ремиссия КМР ЩЖ.

Абдоминальная десмоидная фиброма с учетом отсутствия динамики не требует хирургического лечения. Пациентке проводится заместительная гормональная терапия левотироксином натрия в суточной дозе 75 мкг. Продолжается наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

КМР является редким гистологическим вариантом папиллярного рака ЩЖ. Согласно данным одного из наиболее репрезентативных исследований последних лет, включающего 17 062 наблюдения папиллярной карциномы за период 1979–2016 гг., доля КМР составила 0,18% [4]. В нашей клинике это единственное наблюдение КМР среди 1244 больных папиллярной карциномой ЩЖ за последние 10 лет.

Примерно 90% случаев КМР ЩЖ ассоциированы с САП ТК [3]. В представленном наблюдении КМР выявлен у молодой пациентки как первое проявление САП. Если молодой возраст (18–35 лет) является характерным для этой патологии ЩЖ при САП, о чем свидетельствуют литературные данные [1, 2, 8], то манифестация САП внекишечными проявлениями считается довольно редкой ситуацией. В литературе имеются единичные описания наблюдений, в которых первым клиническим проявлением САП был КМР ЩЖ [10, 11].

Спорадические случаи КМР ЩЖ довольно редки, поэтому верификация КМР, особенно при отсутствии семейного анамнеза, требует генетического консультирования и колоноскопии, что и было проведено пациентке. Следует сказать, что молекулярно-генетические тесты имеют большое значение не только для подтверждения диагноза САП ТК. Обнаружение конкретной мутации позволяет выстроить связь «генотип-фенотип», получая таким образом представление о возможных внекишечных проявлениях САП для других больных [12, 13]. В нашем наблюдении обнаружена мутация p.S1104X, с которой как минимум ассоциированы такие внекишечные проявления САП, как КМР ЩЖ и десмоидный фиброматоз. Вполне возможно, что такой фенотип не является окончательным и будет формироваться далее в течение жизни пациентки.

Одним из дискуссионных вопросов диагностики КМР является возможность дооперационной цитологической верификации. В представленном наблюдении в результате цитологического исследования биоптата узла ЩЖ была обнаружена папиллярная карцинома. Этот факт согласуется с данными ряда авторов, которые продемонстрировали высокую чувствительность, но сравнительно низкую специфичность цитологического исследования в отношении КМР [14]. Для повышения эффективности предоперационной диагностики КМР у больных САП предлагается использовать иммуноцитохимический метод. Так, Hirokawa M. и соавт. [11] сообщили, что иммуноцитохимическое исследование с использованием антител к β -катенину и биотину позволило четко дифференцировать КМР и классический папиллярный рак ЩЖ в отличие от цитологического исследования с окрашиванием мазков по Папаниколу.

Вопрос объема операции при КМР зависит от ряда факторов (семейный анамнез САП, наличие и тип мутации в гене APC, солитарный узел или мультифокальное

поражение ЩЖ), при этом выбор осуществляется между гемити- и тиреоидэктомией. Показания к проведению центральной и боковой шейной лимфодиссекции устанавливаются индивидуально, в зависимости от наличия и уровня метастатических лимфоузлов. Если рак ЩЖ выявляется у больного с доказанным САП либо при наличии семейного анамнеза, то рекомендуется тиреоидэктомия, даже в случаях, когда при УЗИ обнаружен солитарный опухолевый узел. При спорадическом КМР возможно ограничить операцию выполнением гемити-реойдэктомии.

У нашей пациентки в течение 6 лет после тиреоидэктомии отмечается структурная и биохимическая ремиссия заболевания, что соответствует представлению о благоприятном прогнозе КМР ЩЖ, который существенно не отличается от классического папиллярного рака [2, 4, 12]. Случаи агрессивного клинического течения КМР с развитием метастазов в легких и в головном мозге и ранней смерти больных после хирургического лечения единичны [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует редкую патологию — КМР ЩЖ. Известны спорадические случаи этого заболевания, но, как правило, опухоль ассоциирована с САП ТК, который развивается вследствие мутации в гене APC. КМР ЩЖ может быть первым клиническим проявлением САП, поэтому случаи выявления этой опухоли требуют проведения колоноскопии и молекулярно-генетического тестирования. С другой стороны, наблюдение за пациентами с верифицированным САП должно включать ежегодное УЗИ ЩЖ. Дооперационная цитологическая диагностика КМР возможна, но представляет значительные трудности и связана с использованием иммуноцитохимического метода. При КМР следует рекомендовать тиреоидэктомию, поскольку заболевание в подавляющем числе наблюдений характеризуется мультифокальным опухолевым поражением ЩЖ. Достоверными морфологическими критериями КМР ЩЖ являются мультицентрический тип роста отдельными маленькими очагами, наличие, наряду с папиллярными, криброзными (дырчатыми) структур и морул, аномальная экспрессия β -катенина не только на мембранах, но и в ядрах и цитоплазме опухолевых клеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка публикации осуществляется на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в лечении пациента, внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность специалистам ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, принимавших участие в лечении пациентки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fujimoto T, Hirokawa M, Ota H, et al. Characteristic sonographic features of cribriform papillary thyroid carcinoma for differentiation from other thyroid nodules. *J Med Ultrason*. 2015;42(1):83-87. doi: <https://doi.org/10.1007/s10396-014-0555-7>
2. Lam AK, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a distinctive type of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):R109-R121. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0014>
3. Levy RA, Hui VW, Sood R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP. *Fam Cancer*. 2014;13(4):547-551. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9732-5>
4. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, et al. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical and Pathological Features of 30 Cases. *World J Surg*. 2018;42(11):3616-3623. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4644-4>
5. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *Histopathology*. 2015;66(1):78-87. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12590>
6. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-262. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>
7. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1382-1398. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0570-RA>
8. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of Thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):367-373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.019>
9. Sada H, Hinoi T, Ueno H, et al. Prevalence of and risk factors for thyroid carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: results of a multicenter study in Japan and a systematic review. *Surg Today*. 2019;49(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1710-3>
10. Aydemirli MD, van der Tuin K, Hes FJ, et al. A unique case of two somatic APC mutations in an early onset cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma and overview of the literature. *Fam Cancer*. 2020;19(1):15-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00146-4>
11. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma-Cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(12):890-896. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.21309>
12. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, et al. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/ β -catenin pathway. *Mod Pathol*. 2018;31(8):1168-1179. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0070-2>
13. D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, et al. APC and MUTYH Analysis in FAP Patients: A Novel Mutation in APC Gene and Genotype-Phenotype Correlation. *Genes (Basel)*. 2018;9(7):322. doi: <https://doi.org/10.3390/genes9070322>
14. Park J, Kim J-W, Park H, et al. Multifocality in a Patient with Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is an Important Clue for the Diagnosis of Familial Adenomatous Polyposis. *Thyroid*. 2019;29(11):1606-1614. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0261>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бритвин Тимур Альбертович**, д.м.н. [Timur A. Britvin, MD, PhD]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Schepkina street, Moscow, Russia]; телефон: 8 (916) 500-56-22; ORCID: 0000-0001-6160-1342; eLibrary SPIN: 1207-2935; e-mail: t.britvin@gmail.com

Нечаева Ольга Анатольевна, к.м.н. [Olga A. Nechaeva, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-8288-410X; eLibrary SPIN: 6471-4360; e-mail: olga1185@yandex.ru

Белошицкий Михаил Евгеньевич, д.м.н. [Mikhail E. Beloshitsky, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-8150-1461; eLibrary SPIN: 8844-8332; e-mail: mbelosh1@mail.ru

Тамазян Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Tamazyan, MD]; ORCID: 0000-0001-6899-6711; eLibrary SPIN: 3948-8217; e-mail: tamtata@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Bondarenko, MD]; ORCID: 0000-0003-2122-2297; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Гуревич Лариса Евсеевна, д.б.н., профессор [Larisa E. Gurevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-9731-3649; eLibrary SPIN: 5280-7362; e-mail: larisgur@mail.ru

Семенов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор [Dmitry Yu. Semenov, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0003-2845-1703; eLibrary SPIN: 2839-7241; e-mail: d.semenov@monikiweb.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.05.2020. Одобрена к публикации: 29.06.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бритвин Т.А., Нечаева О.А., Белошицкий М.Е., Тамазян Т.С., Бондаренко Е.В., Гуревич Л.Е., Семенов Д.Ю. Крибриформно-морулярный рак щитовидной железы // Эндокринная хирургия — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12450>

TO CITE THIS ARTICLE:

Britvin TA, Nechaeva OA, Beloshitsky ME, Tamazyan TS, Bondarenko EV, Gurevch LE, Semenov DY. Cribriform-morular thyroid carcinoma. *Endocrine surgery*. 2019;14(2): 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12450>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО МНОГООЗЛОВОГО ЗОБА СО СДАВЛЕНИЕМ ОРГАНОВ ШЕИ



© Е.Г. Григорьев^{1,2*}, Е.А. Ильичева^{1,3}, Г.А. Берсенев¹, В.Н. Махутов³, Т.Ю. Серебренникова³

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

³Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения пациента с многоузловым шейно-загрудинным зобом 2 степени по ВОЗ, осложненным сдавлением трахеи (до 5 мм). Впервые диагноз многоузлового зоба был выставлен эндокринологом по месту жительства 3 года назад. В течение двух лет пациента беспокоили жалобы на затрудненное дыхание и одышку при физической нагрузке. Неоднократно в течение последнего года обращался к специалистам терапевтического профиля (терапевту, пульмонологу, кардиологу), однако ни один из них не смог объяснить причину затрудненного дыхания. После обследования у эндокринного хирурга было выявлено осложненное течение многоузлового зоба с развитием компрессионного синдрома шеи с сужением трахеи. По данным ультразвукового исследования, щитовидная железа диффузно увеличена в размерах, преимущественно за счет левой доли с общим объемом 132,5 см³; по данным компьютерной томографии — трахея смещена вправо за счет компрессии левой долей, просвет сужен до 5 мм. Выставлены показания к оперативному вмешательству по жизненным показаниям. Пациенту выполнена тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде жалоб на затрудненное дыхание пациент не предъявлял и отмечал улучшение физической активности. Данное наблюдение показывает, что при ведении пациентов с многоузловым зобом врачам любой специальности необходимо помнить о проявлениях компрессионного синдрома шеи. Следует направлять таких больных как можно раньше на консультацию эндокринного хирурга, чтобы не упустить оптимальные сроки планового оперативного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шейно-загрудинный многоузловой зоб; сдавление органов шеи; стеноз трахеи; клинический случай; тиреоидэктомия.

CASE REPORT OF TOXIC MULTINODULAR GOITER WITH COMPRESSION SYNDROME

© Eugene G. Grigoryev^{1,2*}, Elena A. Ilyicheva^{1,3}, Gleb A. Bersenev¹, Valeriy N. Makhutov³, Tatyana Yu. Serebrennikova³

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

We present a case of a 62-year-old patient with multinodular substernal goiter and tracheal compression (up to 5 mm). The multinodular goiter was initially diagnosed 3 years before by a local endocrinologist. The patient had been suffering from difficulty of breathing and exertional dyspnea for two years. He consulted specialists in therapy, pulmonology, cardiology more than once. However, none of the clinicians was able to identify the cause of labored respiration. Eventually an endocrine surgeon diagnosed a case of the complicated multinodular goiter with the development of cervical compression syndrome and tracheal narrowing.

Ultrasound study showed the diffuse enlargement of the thyroid gland mainly due to the large left lobe with a total volume of 132,5 cm³. Computed tomography showed the shift of trachea to the right because of its compression by the left lobe and the luminal narrowing up to 5 mm. The patient needed surgical intervention by life-saving indications. He underwent thyroidectomy. The postoperative period was uneventful, the patient did not complain about labored respiration and reported the improvement of physical activity. It is important to keep in mind that patients with multinodular goiter have the potential risk of developing cervical compression syndrome. Current case demonstrates that such patients should be examined by an endocrine surgeon as early as possible in order to perform timely elective surgery.

KEYWORDS: cervico-thoracic multinodular goiter; compression syndrome; tracheal stenosis; comorbidity; case report; thyroidectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Около трети населения мира живет в районах с йодным дефицитом [1]. Распространенность узлового зоба в данных регионах может достигать 80% [2]. В западной популяции в районах без йодного дефицита узловой зоб выявляется у 6,4% женщин и 1,5% мужчин Британии [3]

и у 33% взрослого населения Германии [4]. В нашей стране заболеваемость узловым зобом составляет от 5,2 до 70% в зависимости от региона [5].

В большинстве случаев зоб имеет шейную локализацию и в 20% распространяется загрудинно [6]. Особенно течения шейно-загрудинной локализации является медленный рост зоба, что в большинстве наблюдений



приводит к поздней обращаемости населения за медицинской помощью [7, 8]. К моменту обращения у части пациентов определяется узловой/многоузловой зоб больших или гигантских размеров, который приводит к развитию компрессионного синдрома шеи [9]. При загрудинной локализации зоба ткань щитовидной железы (ЩЖ) в 80% наблюдений распространяется в переднее средостение и около 10–15% — в заднее [10]. Сдавление органов шеи при доброкачественных заболеваниях диагностируют в 10%, причем сужение трахеи встречается у 84% больных этой группы [9, 11, 12].

Актуальность проблемы хирургического лечения зоба, осложненного компрессией трахеи, подтверждается значительным числом отечественных и зарубежных публикаций, связанных с компрессионным синдромом шеи [8–11], в том числе по неотложным показаниям в связи с развитием асфиксии [9, 13]. Большое количество публикаций посвящено обеспечению анестезиологического пособия у данной группы пациентов [14], а также дооперационной диагностике [15–17].

Проявления компрессии разнообразны: появление «свистящего дыхания» на вдохе/выдохе, одышки — в 73,2% случаев [15], дисфагии — 8,5% [16], синдромов верхней полой вены и Бернара–Горнера — 3,2% [17]. Синдром верхней полой вены развивается при распространении ткани ЩЖ загрудинно, что приводит к сдавлению верхней полой вены и нарушению кровообращения в бассейне этого сосуда. Данный синдром включает в себя классическую триаду симптомов: отечность лица, верхней половины туловища и верхних конечностей, цианоз, расширение подкожных вен шеи, верхней половины туловища.

Синдром Бернара–Горнера развивается при зобе крупных и гигантских размеров, который приводит к компрессии преганглионарных волокон симпатических нервов глаза. Проявлениями этого синдрома являются: сужение зрачка (миоз), западение глазного яблока (энофтальм) и снижение ширины глазной щели (псевдоптоз). Менее 1% случаев сопровождаются кашлем, хронической гипоксией, асфиксией, сдавлением диафрагмального нерва, легочно-сердечной и церебральной недостаточностью [11]. Сдавление органов шеи при доброкачественных узловых заболеваниях ЩЖ является показанием к оперативному вмешательству [18, 19].

Врачами первичного звена проявления компрессионного синдрома нередко интерпретируются как признаки сопутствующей патологии, что влечет за собой длительное безрезультатное медикаментозное лечение, и оптимальные сроки оперативного лечения упускаются [13]. Прогрессирующее сдавление органов шеи, пре-

жде всего трахеи, нарастание гипоксии определяют показания к операции по жизненным показаниям.

Ниже приводим клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент 62 лет поступил в отделение торакальной хирургии ГБУЗ ИОКБ 04.09.2019 г. с жалобами на затрудненное дыхание в покое и одышку при минимальной физической нагрузке. Диагноз многоузлового зоба был установлен в 2017 г. Позднее выявлена декомпенсация функциональной автономии ЩЖ с развитием субклинического тиреотоксикоза. Данные лабораторного обследования представлены в таблице.

Назначена тиреостатическая терапия — тиамазол 20 мг в сутки в течение 4 нед с последующим переходом на 5 мг в сутки. С 2018 г. пациент предъявляет жалобы на одышку, свистящее дыхание. Неоднократно в течение последнего года обращался к специалистам терапевтического профиля (терапевту, пульмонологу, кардиологу), однако ни один из них не смог объяснить причину затрудненного дыхания. В июне 2019 г. уровень ТТГ составил 9,3 мкМЕ/мл, тиамазол был отменен. В августе 2019 г. направлен на консультацию эндокринного хирурга по настоятельному желанию пациента.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Пациент с ожирением II степени — рост 172 см, вес 104 кг, индекс массы тела 35,3 кг/м². Кожа бледно-розовой окраски, подкожная жировая клетчатка чрезмерно развита. При осмотре области шеи: ЩЖ увеличена в размерах за счет обеих долей (2-я степень по ВОЗ), распространяется загрудинно. При пальпации однородная, мягкая, подвижная, безболезненная. Отмечается смешанная одышка с частотой дыхательных движений до 20 в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Число сердечных сокращений 90 в минуту, пульс 90 в минуту. Артериальное давление на обеих плечевых артериях 140/90 мм рт. ст. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Ультразвуковое исследование (02.06.2020): объем правой доли 82,5 см³, левой доли — 50 см³, общий объем — 132,5 см³. По всей паренхиме определяются солидные изоэхогенные узловые образования шаровидной формы с гипоэхогенными контурами размерами максимально справа — 17×10×16 мм, слева — 20×33×40 мм, в области перешейка — 20×10 мм, что соответствует категории TI-RADS 4 в модификации J.Y. Kwak и соавт. (2011).

Таблица. Данные лабораторного обследования

Показатель	Единицы изменения	Референсные значения	Дата	
			07.07.2017	02.09.2020
Тиреотропный гормон (ТТГ)	мкМЕ/мл	0,4–4,00	0,05	3,26
Свободный тироксин (св. Т4)	пмоль/л	9,00–22,20	15,92	7,48
Антитела к тиреопероксидазе	МЕ/мл	0–34	0	-
Антитела к рецепторам ТТГ	МЕ/л	≤1,75	0,16	-
Кальцитонин	пг/мл	≤9,52	<2	-

Регионарные лимфатические узлы размерами 6–7 мм, с васкуляризацией, имеются кистозные изменения, гиперэхогенные включения отсутствуют. Наличие узловых образований ЩЖ более 1 см в диаметре явилось показанием к проведению тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ). Цитологическое заключение пунктатов (10.09.2019) всех узлов ЩЖ диаметром >1 см, полученных при ТАБ: узловой коллоидный зоб, что соответствует II диагностической категории по классификации Bethesda (2009). По данным сцинтиграфии ЩЖ (07.08.2017): тиреомегалия, сцинтиграфические признаки повышения функциональной активности тиреоидной ткани в виде множества автономных участков в левой и правой доле ЩЖ, индекс захвата радиофармпрепарата технеций 99m — 2,8%, популяционный референс — 1,5–1,9%, очаговые изменения по типу холодных узлов. Мультиспиральная компьютерная томография (02.09.2020): ЩЖ диффузно увеличена, распространяется загрудинно. Наблюдается смещение трахеи вправо за счет компрессии левой доли, просвет сужен до 5 мм (рис. 1 а, b, c). Эхокардиография: признаки нарушения релаксации миокарда левого желудочка.

Клинический диагноз

Основной. Многоузловой шейно-загрудинный зоб 2-й степени по ВОЗ. Функциональная автономия ЩЖ, диффузная форма, декомпенсация. Тиреотоксикоз субклинический, медикаментозный гипотиреоз. Осложнения основного заболевания. Синдром компрессии органов шеи (сдавление трахеи до 5 мм). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 1-й степени, риск 2; хроническая сердечная недостаточность, 1-й функциональный класс. Учитывая сдавление органов шеи с сужением просвета трахеи до 5 мм, пациенту показано оперативное вмешательство по жизненным показаниям.

В предоперационном периоде осмотрен анестезиологом, выявлено несколько факторов, предрасполагающих к трудностям во время интубации. У пациента имеется ожирение II степени, короткая шея. Рот пациента открывался на 3 см, диапазон движения шеи составил 70° от полного сгибания до полного разгибания. Класс Маллампасти (визуальному осмотру доступно только твердое небо) — IV. Сумма баллов по шкале оценки

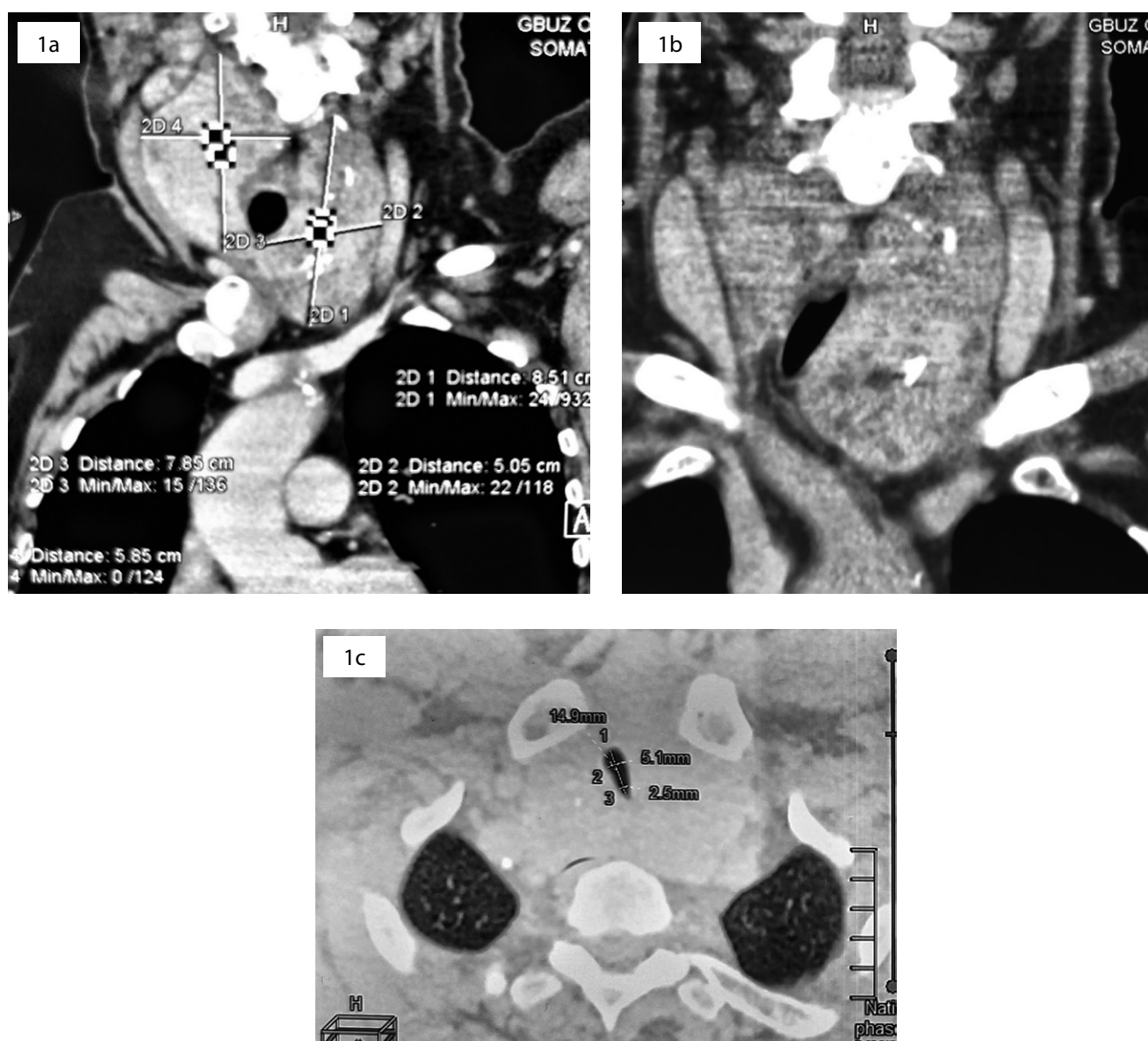


Рисунок 1. Компьютерная томография шеи.

1а — сагиттальная проекция; 1b — фронтальная проекция; 1с — аксиальная проекция: диффузное увеличение щитовидной железы за счет обеих долей с распространением загрудинно. Верхние полюса достигают сосцевидных отростков. Сужение просвета трахеи до 5 мм.

трудной интубации ШОТИ составила 4 балла. Запланировано проведение интубации с участием врача-эндоскописта.

Операция состоялась 5.09.2019. г. При поступлении в операционную показатели неинвазивного мониторинга составляли: артериальное давление — 158/90 мм рт.ст., пульс — 80 в минуту, насыщение периферической артериальной крови кислородом (SpO_2) — 95% при вдыхании комнатного воздуха. Проводилась преоксигенация 80% кислородом через кислородную маску. На момент интубации показатели: артериальное давление — 138/78 мм рт.ст., пульс — 72 в минуту, насыщение периферической артериальной крови кислородом (SpO_2) — 99%. Первая попытка интубации с прямой ларингоскопией не удалась. Вторая попытка под контролем видеобронхоскопа с использованием армированной интубационной трубки №6 — успешна. Был использован наркозный аппарат Drägerfabius, режим вентиляции — cmv (control mandatory ventilation), минутный объем вентиляции (Ve) — 560 мл, частота вентиляции (f) — 12 л в минуту, пиковое давление выдоха (P_{peak}) — 19 см вод.ст., соотношение продолжительности фаз дыхательного цикла (I:P) — 1:2. После подтверждения адекватной вентиляции с помощью капнографии и пульсоксиметрии по стандартной методике выполнены цервикотомия и доступ к ЩЖ. ЩЖ увеличена в размерах, неоднородная, плотной консистенции, верхние полюса достигают сосцевидных отростков височных костей, нижние полюса уходят загрудинно. После пересечения верхних щитовидных артерий и вен, рассечения перешейки произведена экстрафасциальная мобилизация правой и левой долей ЩЖ и пирамидной доли с использованием ультразвукового скальпеля Harmonic с визуализацией и сохранением возвратных нервов, околощитовидных желез в типичном месте. ЩЖ удалена (рис. 2). После удаления железы визуально: деформация трахеи полностью исчезла, хрящевые кольца имеют ровный вид. На момент экстубации с целью уменьшения послеоперационного отека ткани в зоне операции внутривенно введено 90 мг преднизолона в форме 3% раствора.



Рисунок 2. Макропрепарат щитовидной железы.

Гистологическое заключение: правая доля ЩЖ 9×9×4 см, перешеек 4,5×2 см, левая доля 12×6×4 см. На разрезе узлы размерами до 3,5×2,5 см. Гистологическая картина соответствует узловой гиперплазии ЩЖ. Узлы преимущественно макро- и нормофолликулярного типа строения, с умеренной пролиферацией тиреоидного эпителия с наличием зон резорбции, один из узлов паренхиматозного типа строения. Морфологический диагноз: узловой токсический зоб.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Фиброларингоскопия на 1-е сутки — без патологии. Послеоперационной гипокальциемии не было. Швы сняты на 7-е сутки, заживление первичным натяжением. В послеоперационном периоде дыхание свободное. Пациент выписан на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с назначением L-тироксина 150 мкг 1 р/сут (из расчета 1,6 мкг на 1 кг веса пациента, доза округлена) с последующей коррекцией дозы эндокринологом по уровню ТТГ. Пациент осмотрен спустя 1 и 3 мес после операции — состояние удовлетворительное, жалоб на затруднение дыхания и одышку не предъявляет. Уровень ТТГ через 3 мес составил 1,2 мкМЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость доброкачественной патологией ЩЖ остается высокой как в нашей стране, так и во всем мире в целом [2, 3, 5, 20]. Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, основными методами лечения многоузловой токсического зоба являются терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия [18, 19]. Назначение кратковременной тиреостатической терапии возможно для достижения эутиреоза перед радикальным лечением. Длительная терапия тиреотоксикоза целесообразна лишь в случае невозможности проведения радикального лечения (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии). У части пациентов заболевание осложняется развитием компрессионного синдрома органов шеи [9, 11, 12]. В ряде случаев проявления данного синдрома длительное время не связываются с заболеванием ЩЖ. Возможными причинами этого могут быть: длительный медленный рост ткани ЩЖ с постепенным возникновением симптомов компрессии шеи [7, 8]; низкая информированность о проявлениях компрессионного синдрома врачами первичного звена [13]; принадлежность пациентов к возрастной группе от 50 лет и старше с выраженной коморбидной патологией [7, 11, 20].

В представленном клиническом наблюдении при установленном диагнозе многоузловой зоба была выбрана неправильная тактика лечения. Назначение тиреостатической терапии без информирования пациента о возможности лечения радиоактивным йодом или тиреоидэктомии было патогенетически необоснованным и нецелесообразным. Кроме того, длительная бесконтрольная терапия тиамазолом привела к ожидаемому нежелательному зобогенному эффекту. Итогом явилось развитие компрессионного синдрома органов шеи, одышка при котором была интерпретирована как следствие избыточного веса. Недооценка выраженности этого симптома привела к задержке рентгенологического обследования и позднему обращению к хирургу. В то же время значительное

увеличение размеров ЩЖ, выявленное при первичном ультразвуковом исследовании, развитие тиреотоксикоза на фоне многоузлового зоба давало основание поставить вопрос о целесообразности хирургической консультации при первичном обращении пациента.

Особенностью анестезиологического пособия при значительном увеличении размеров ЩЖ и сужении просвета трахеи является трудная интубация [14]. Для преодоления этого риска используются различные технические приемы: использование ларинготрахеальной маски, интубация с помощью видеоларингоскопа или фибробронхоскопа. В нашем случае трудность интубации усугублялась ожирением II степени, короткой шеей, открыванием рта на 3 см, IV классом Маллампа. Использование гибкого эндоскопа позволило обезопасить больного.

Особенностью хирургического вмешательства при значительном увеличении размеров ЩЖ является затруднение визуализации анатомических образований (возвратно-гортанных нервов, околощитовидных желез), расположенных по латеральной и задней поверхности ЩЖ, значительное ограничение маневра в ране. Рассечение перешейки позволяет увеличить подвижность долей ЩЖ и уменьшить натяжение тканей при выделении возвратно-гортанных нервов. Отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде показывает возможность выполнения тиреоидэктомии у подобной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наблюдении пациентов с многоузловым зобом врачу любой специальности необходимо помнить

о проявлениях компрессионного синдрома органов шеи. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, как поздняя диагностика привела к несвоевременно поставленному диагнозу компрессии органов шеи. Лечение сопровождалось трудностями анестезиологического пособия, которые были решены благодаря многолетнему опыту коллектива клиники в работе с данной группой пациентов при плановых операциях. Поэтому следует направлять таких больных как можно раньше на консультацию эндокринного хирурга, чтобы не упустить оптимальные сроки планового оперативного вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Информированное согласие пациента на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме было получено.

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

Вклад авторов. Ильичева Е.А., Берсенева Г.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Григорьев Е.Г. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование и окончательное утверждение рукописи; Махутов В.Н., Серебренникова Т.Ю. — сбор материала, анализ и интерпретация данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
- Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99(1):39-51. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):537-540. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-3-537>
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid.* 2004;14(11):926-932. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.926>
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Конти-Принт; 2012. — 32 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. *Yododefitsitnye zabolevaniya v Rossiyskoy Federatsii: vremya prinyatiya reshenii*. Ed. by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: Konti-Print; 2012. 32 p. (In Russ.)].
- Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and mr imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):401-414. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70192-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70192-4)
- Березкина И.С., Саприна Т.В., Зима А.П., и др. Клинические особенности и результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы // Клиническая медицина. — 2017. — Т. 95. — № 4. — С. 355-361. [Berezkina IS, Saprina TV, Zima AP, et al. Clinical features and results of laboratory and instrumental evaluation of patients with nodular formations of the thyroid gland in real clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(4):355-361. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-355-361>
- Lin Y-S, Wu H-Y, Lee C-W, et al. Surgical management of substernal goiters at a tertiary referral centre: A retrospective cohort study of 2,104 patients. *Int J Surg.* 2016;27(4):46-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.01.032>
- Шулутко А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е., и др. Трудности экстренного хирургического лечения больных зобом с острой дыхательной недостаточностью в результате компрессионного синдрома (клинические наблюдения) // Московский хирургический журнал. — 2015. — №3. — С. 5-11. [Shulutko AM, Semikov VI, Gryaznov SE, et al. Difficulty emergency surgical treatment goiter with acute respiratory failure as a result -compression syndrome (clinical observation). *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*. 2015;(3):5-11. (In Russ.)].
- Madjar S, Weissberg D. Retrosternal Goiter. *Chest.* 1995;108(1):78-82. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.78>
- Пиксин И.Н., Вилков А.В., Давыдкин В.И., и др. Особенности лечебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т. 20. — № 3-2. — С. 221-226. [Piksin IN, Vilkov AV, Davydkin VI, et al. Peculiarities of diagnostic and treatment tactics when compression syndrome in patients with benign thyroid diseases. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20(3-2):221-226. (In Russ.)].
- Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, et al. American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. *Thyroid.* 2014;24(2):181-189. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0291>
- Щеголев А.А., Ларин А.А., Хитрова Е.Н., и др. Неотложная резекция щитовидной железы у 80-летней пациентки с загрудинным зобом и компрессионным синдромом // Клиническая геронтология. — 2010. — Т. 16. — № 7-8. — С. 64-65. [Shchegolev AA, Larin AA, Khitrova EN, et al. Emergency resection of the thyroid gland in 80-year-old patient with retrosternal goiter and compression syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2010;16(7-8):64-65. (In Russ.)].

14. Неговский А.А., Шпажникова Т.И., Знаменский А.А., и др. Анестезиологическое обеспечение операций на щитовидной железе // Общая реаниматология. — 2008. — Т. 4. — № 6. — С. 65. [Negovsky AA, Shpazhnikova TI, Znamensky AA, et al. Anesthetic maintenance of thyroid surgery. *General Reanimatology*. 2008;4(6):65. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-65>
15. Sadrizadeh A, Ghafarian S, Haghi SZ, Salehi M. Evaluations of factors predicting the need for an extra-cervical approach for intra-thoracic goiter. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(83):435-441. doi: <https://doi.org/10.22038/ijorl.2015.5401>
16. Nistor C, Ciuche A, Motaş C, et al. Cervico-mediastinal thyroid masses — our experience. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(1):34-43.
17. Giulea C. Pemberton's Sign and Intense Facial Edema in Superior Vena Cava Syndrome due to Retrosternal Goiter. *Acta Endocrinol*. 2016;12(2):227-229. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.227>
18. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узлового зоба у взрослых // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т.10. — №1. — С. 5–12. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Melnichenko GA, et al. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for thyroid nodules diagnostic and treatment. *Endocrine Surgery*. 2016;10(1):5-12. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/serg201615-12>
19. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
20. Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Бугова Л.А. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — № 4. — С. 51-55. [Ametov AS, Kondratieva LV, Bugova LA. Graves' disease and thyroid functional autonomy in the region of mild iodine deficiency. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(4):51-55. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117451-55>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Григорьев Евгений Георгиевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Eugene G. Grigoryev, MD, PhD, Professor]. Россия, 664049, г. Иркутск, Юбилейный мкрн, д. 100 [100, Yubileyny microrayon, 664049, Irkutsk, Russian Federation]. ORCID: 0000-0002-5082-7028; SPIN: 8969-4112; e-mail: egg@iokb.ru

Ильичева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Ilyicheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-2081-8665; SPIN: 3624-4643; e-mail: lina_isi@mail.ru

Берсенева Глеб Александрович, аспирант, врач-хирург [Gleb A. Bersenev]; ORCID: 0000-0002-6887-8325; SPIN: 1467-8503; e-mail: glbersenev17@gmail.com

Махутов Валерий Николаевич, к.м.н., заведующий торакальным хирургическим отделением ГБУЗ ИОКБ [Valeriy N. Makhutov, PhD]; ORCID: 0000-0001-7318-7193; SPIN: 7627-5484; e-mail: iokb@iokb.ru

Серебренникова Татьяна Юрьевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1 ГБУЗ ИОКБ [Tatyana Yu. Serebrennikova] ORCID: 0000-0002-2807-4736; SPIN: 1569-8645; e-mail: serebty@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 09.06.2020. Одобрена к публикации: 20.08.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьев Е.Г., Ильичева Е.А., Берсенева Г.А., Махутов В.Н., Серебренникова Т.Ю. Клиническое наблюдение токсического многоузлового зоба со сдавлением органов шеи // *Эндокринная хирургия*. — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 10-15. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12477>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryev EG, Ilyicheva EA, Bersenev GA, Makhutov VN, Serebrennikova TY. Case report of toxic multinodular goiter with neck compression. *Endocrine surgery*. 2020;14(2): 10-15. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12477>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОИНСУЛИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ



© А.Р. Волкова*, С.В. Дора, Е.Н. Остроухова, А.В. Лискер, Г.В. Семикова, Е.Ю. Демиденко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В данной работе представлен клинический случай с описанием гипогликемических состояний с нетипичной симптоматикой у пациентки молодого возраста в раннем послеродовом периоде. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружено крупное образование в области крючка поджелудочной железы, которое в дальнейшем подтверждено по данным эндо-УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Учитывая наличие образования поджелудочной железы, документированной триады Уиппла и данные о гиперинсулинизме, на амбулаторном этапе сложилось представление об инсулиноме. Однако при проведении пробы с 72-часовым голоданием не наблюдалось существенного повышения уровня инсулина и С-пептида. После исключения иных причин гипогликемии заподозрено наличие проинсулиномы. Исследование уровня проинсулина выявило его значительное повышение. Выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с экспрессией CD56, NSE, синаптофизина и хромогранина А, индекс Ki-67 — около 1%. После хирургического лечения гипогликемические состояния не наблюдались.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; проинсулин; инсулинома; нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; гипогликемия.

A RARE CASE OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR WITH PROINSULIN SECRETING ACTIVITY

© Anna R. Volkova*, Svetlana V. Dora, Elena N. Ostrouchova, Anna V. Lisker, Galina V. Semikova, Ekaterina U. Demydenko

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

This paper presents a clinical case describing hypoglycemic condition with atypical symptoms in a young patient in the early postpartum period. Abdominal ultrasound revealed a large formation in the hook region of the pancreas, which was subsequently confirmed according to endoscopic ultrasound, CT and MRI. The idea of insulinoma was formed according to the presence of pancreatic formation, documented Whipple's triad, and data on hyperinsulinism at the outpatient stage. However, the 72-hour fasting test showed no significant increase in insulin and C-peptide levels. After excluding other causes of hypoglycemia, the patient was suspected of having proinsulinoma, which was confirmed by increased blood proinsulin level. Gastropancreatoduodenal resection was performed. We detected a highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with the expression of CD56, NSE, synaptophysin and chromogranin A, with a Ki-67 index of about 1%. After surgical treatment, hypoglycemic conditions were not observed.

KEYWORDS: case report; proinsulin; insulinoma; pancreatic neuroendocrine tumor; hypoglycemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из островковых клеток, имеющих различную гормональную активность. Инсулинома — наиболее часто встречающаяся опухоль из функционирующих НЭОПЖ, выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год [1]. В отличие от инсулиномы, опухоли, секретирующие проинсулин (проинсулиномы), встречаются крайне редко [2]. Несмотря на то что биологическая активность проинсулина составляет около 5–10% активности инсулина, гормоны имеют сходные физиологические функции [3]. Проинсулин-секретирующие опухоли проявляются симптоматической, подтвержденной лабораторно гипогликемией при нормальном или низком уровне инсулина [4]. Средний возраст пациентов составляет 56,8 года, чаще

опухоли встречаются у женщин (2:1). В большинстве случаев образование доброкачественное, средний диаметр составляет 1,2 см. В 80% случаев опухоли локализируются в теле или хвосте поджелудочной железы. После резекции у большинства пациентов наступает нормализация уровня гормонов [4]. Тактика лечения проинсулиномы и инсулиномы не отличается, но существуют различия в диагностике. Обычно при проведении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) удается визуализировать большинство НЭОПЖ, в то же время ценными дополнениями в диагностике проинсулиномы являются эндо-УЗИ и интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) [2]. Лечение диазоксидом и октреотидом может улучшить симптомы при инсулиномах, но их эффективность при проинсулиномах спорна (в некоторых случаях октреотид не улучшает симптомы, а может усугубить гипогликемию) [4, 5].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

13 ноября 2019 г. в отделение скорой медицинской помощи обратилась пациентка Ш., 38 лет, с жалобами на частые эпизоды гипогликемии до 1,6 ммоль/л, сопровождающиеся чувством голода, потливостью, бледностью, обморочными состояниями с последующей мышечной и выраженной общей слабостью в течение дня. Пациентка находилась в раннем послеродовом периоде. Амбулаторно выполнено УЗИ органов брюшной полости, где было выявлено изоэхогенное образование в проекции крючка поджелудочной железы размерами 2,9×2,0×2,7 см (рис. 1). С подозрением на инсулиному пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение.

Необходимо отметить, что до 38 лет пациентка считала себя абсолютно здоровой, за медицинской помощью не обращалась. В январе 2019 г. впервые, во время подъема по лестнице, возникло пресинкопальное состояние, сопровождающееся потливостью, бледностью, мышечной слабостью. Самочувствие улучшилось спонтанно, уровень гликемии не исследовался. После этого эпизода пациентка по собственной инициативе выполнила МРТ головного мозга (пациентка — врач) — патологии не выявлено. Позже, уже зная о своем диагнозе, пациентка вспомнила о произошедшем с ней ДТП в декабре 2018 г., когда за рулем автомобиля у нее внезапно возникли рассеянность внимания, нарушение зрения и потеря контроля над управлением. Травм и серьезных повреждений выявлено не было.

В феврале 2019 г. наступила вторая, самостоятельная беременность. Во время наблюдения в женской консультации постоянно выявлялась глюкозурия (4,7–5,6 ммоль/л), от проведения перорального глюкозотолерантного теста и консультации эндокринолога пациентка отказалась.

Во время обследования в октябре 2019 г. выявлена гликемия натощак 3,6 ммоль/л (3,5–5,9 ммоль/л). Набор массы тела за период гестации составил 14 кг. 27.10.2019 г. — вторые, срочные роды через естественные родовые пути, ребенок весом 3026 г, здоров. В день выписки из родильного дома, на фоне активной лактации (кормление каждые 4 ч), ощутила слабость, потливость, мужем отмечены бледность, расширение зрачков и спутанность сознания. Вызвана служба СМП, выявлена гликемия 1,8 ммоль/л, внутривенно введен раствор 40% глюкозы, на фоне чего самочувствие улучшилось.

Предложена госпитализация, от которой пациентка отказалась (по причине необходимости грудного вскармливания). В последующие дни отмечалась заторможенность («муж не смог разбудить утром»), неадекватные ответы на вопросы, при приеме сладких напитков самочувствие улучшалось. По показаниям глюкометра (со слов) гликемия от 1,7 до 3,7 ммоль/л на фоне регулярного питания и лактации.



Рисунок 1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с образованием в поджелудочной железе.

Ночью 11.11.2019 г. — эпизод потери сознания, врачом СМП выполнена инфузия 40% раствора глюкозы с восстановлением сознания, пациентка вновь от госпитализации отказалась. При амбулаторном обследовании от 12.11.2019 г.: инсулин — 19,5 мкЕД/мл (2,7–10,4), С-пептид — 879 пкмоль/л (260–1730) при уровне глюкозы венозной плазмы 1,7 ммоль/л, уровень кортизола (утренняя точка) — 668 нмоль/л (138–635), хромогранин А — 62,25 мкг/л (<100). После получения результатов обследования 13 ноября 2019 г. пациентка обратилась в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Из анамнеза жизни: наследственность: у отца — Т-клеточная лимфосаркома, у бабушки — сахарный диабет 2 типа. Значимых сопутствующих заболеваний у пациентки выявлено не было.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

За время госпитализации проводился круглосуточный мониторинг уровня гликемии каждые 4 ч (табл. 1).

Таблица 1. Гликемический профиль пациентки до начала терапии аналогами соматостатина

Время / Дата	14.11.2019	15.11.2019	16.11.2019	17.11.2019
0:00	3,6	3,2	2,6	3,9
4:00	3,8	3,1	2,7	2,0
8:00	4,4	3,5	3,6	3,3
12:00	4,2	3,2	3,4	2,3
16:00	3,2	2,6	3,9	2,2
20:00	3,6	2,1	1,7	3,5

Таблица 2. Показатели инсулина, глюкозы и С-пептида во время проведения пробы с 72-часовым голоданием

№ образца крови	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкМЕ/мл	С-пептид, нг/мл
1	2,6	19,7	2,280
2	2,4	30,79	2,950
3	2,1	14,75	1,490
Референсные значения [6]	<3,0	>3,0	>0,6

Пациентке рекомендовано частое дробное питание с использованием сложных углеводов, сбалансированном содержании белков, жиров, молочных продуктов.

Исследованы фоновые уровни глюкозы, инсулина, С-пептида натощак: инсулин 6,07 мкМЕ/мл (3,21–16,32), С-пептид — 1,140 нг/мл (0,800–4,200), на фоне гликемии 4,77 ммоль/л. Следует отметить отсутствие повышения уровня инсулина в базальной точке. В дальнейшем в клинической картине фиксировались спонтанные гипогликемические состояния вне связи с физической нагрузкой на фоне частого питания и прекращения лактации (прием каберголина).

Пациентка обследована на предмет поиска иных причин гипогликемических состояний: данных в пользу первичной недостаточности коры надпочечников, синдрома Шихана, синдрома Хирата, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся мальабсорбцией, хронической болезни почек не получено, исключен и синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1). Использование инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов пациентка отрицала. Исследованы скрининговые онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, Са 19–9) — отрицательные.

В условиях реанимации проведена проба с 72-часовым голоданием: проба завершена через 16 ч 25 мин, в связи с лабораторным подтверждением гипогликемии — 1,6 ммоль/л (глюкометр), венозная плазма 2,1 ммоль/л (37,8 мг%), которая купировалась введением 5% раствора глюкозы. Клинические проявления гипогликемии у пациентки отсутствовали. Во взятых пробах крови исследован уровень глюкозы, инсулина, С-пептида (табл. 2).

Согласно рекомендациям, наличие симптомов гипогликемии при концентрации глюкозы в плазме <3,0 ммоль/л (55 мг/дл), инсулина >3,0 мкМЕ/мл (18 пмоль/л), С-пептида >0,6 нг/мл (0,2 нмоль/л) и проинсулина >5,0 пмоль/л свидетельствует об эндогенном гиперинсулизме [6]. Следовательно, несмотря на отсутствие клинических симптомов гипогликемии, лабораторно подтверждено наличие эндогенного гиперинсулизма у данной пациентки.

Начата терапия аналогами соматостатина короткого действия. Однако эпизоды гипогликемий периодически отмечались и на фоне проводимой терапии. На высоте гипогликемии, после подкожного введения октреотида, взят анализ крови на инсулин, С-пептид и глюкозу: инсулин 5,65 мкМЕ/мл, С-пептид 2,500 нг/мл при уровне глюкозы венозной плазмы 2,90 ммоль/л, что свидетельствует о подавлении секреции инсулина под влиянием октреотида.

Поскольку гипогликемические состояния сохранялись на фоне терапии аналогами соматостатина, было принято решение дополнительно исследовать уровень

проинсулина. Так, при очередном возникновении симптомов гипогликемии исследован уровень глюкозы капиллярной крови — 2,7 ммоль/л (3,5–5,56), при этом уровень проинсулина составил 62,2 пмоль/л (3,2–28,0), инсулина — 2,7 мкЕД/мл (2,7–10,4). По данным некоторых исследований, уровень проинсулина более 22 пмоль/л при уровне гликемии 2,5–3,3 ммоль/л обладает 100% специфичностью. Проведение дополнительных исследований (в т. ч. пробы с голоданием) для подтверждения эндогенного гиперинсулинизма нецелесообразно [7]. У описанной пациентки выявлено повышение уровня проинсулина более чем в 2 раза при низконормальном уровне инсулина (<3 мкМЕ/мл), что не укладывалось в критерии диагностики инсулиномы. Таким образом, нельзя было исключить наличие у данной пациентки редкой нейроэндокринной опухоли с проинсулиновой активностью — проинсулиномы. Уточнение диагноза не повлияло на дальнейшую тактику ведения пациентки.

С целью топической диагностики и определения хирургического доступа, выполнено эндоскопическое УЗИ: в структуре ткани поджелудочной железы в области крючковидного отростка определяется округлое новообразование изоэхогенной структуры, размерами 3,5×3,2 см; с учетом изоэхогенного характера образования, гиперваскуляризации по эхографическим признакам, образование подозрительно в плане инсулиномы. Диагноз подтвердился данными МРТ (рис. 2) и КТ органов брюшной полости.

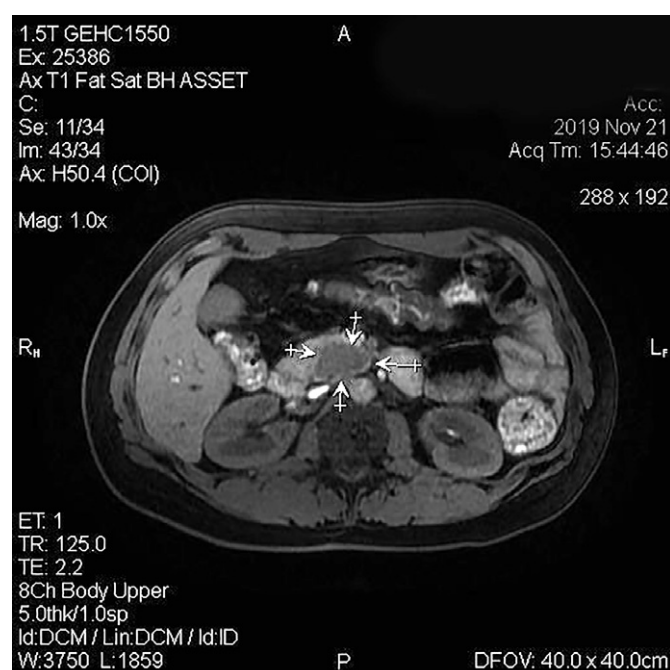


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастным усилением. Стрелками показано образование в поджелудочной железе.

Принимая во внимание размер и локализацию образования (оттеснение вирсунгова протока), выполнение энуклеации образования не представлялось возможным. Оптимальным вариантом при данной топографии опухоли избрана панкреатодуоденальная резекция. До проведения операции продолжалась терапия аналогами соматостатина. 03.12.2019 г. в плановом порядке выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. При исследовании операционного материала выявлена опухоль головки поджелудочной железы диаметром 2,2 см в тонкой фиброзной капсуле. При гистологическом исследовании подтверждена морфологическая картина аденомы поджелудочной железы преимущественно солидного строения, с аденоматозным и ангиоматозным компонентами, с очаговыми кровоизлияниями и формированием мелких кист в центре. По результатам иммуногистохимического исследования с помощью тест-системы Bond Polymer Refine Detection была выявлена экспрессия CD56, NSE, синаптофизина и хромогранина А клетками островков Лангерганса и опухолевыми клетками; доля Ki-67-позитивных клеток — около 1%. Определение инсулина и проинсулина проводилось методом иммунофенотипирования. Содержание инсулина и проинсулина не обнаружено, что может быть обусловлено ускоренной экскрецией инсулина и проинсулина из опухолевых клеток.

Пациентка наблюдалась в течение 3 нед послеоперационного периода; симптомы гипогликемии не рецидивировали. Данных за развитие сахарного диабета не получено (С-пептид от 18.12.19 — 1,740 нг/мл (0,800–4,200)). Рекомендовано наблюдение онколога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая продемонстрирована неспецифичность симптомов гипогликемии, что, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Нередким вариантом клинической картины при проинсулиноме является отсутствие классических адренергических симптомов гипогликемии, что и наблюдалось

у описанной пациентки [8]. Как показывает данный клинический случай, дифференциальная диагностика синдрома гипогликемии затруднительна. В данном случае диагностически важным оказалось повышение уровня проинсулина при отсутствии значимого повышения уровня инсулина и С-пептида.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по ведению таких пациентов, поэтому нам представилось важным детально описать клинический случай проинсулин-секретирующей опухоли. Также открытым остается вопрос динамического наблюдения пациентов с проинсулиномой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проинсулинома — редко встречающаяся, преимущественно доброкачественная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с проинсулиновой активностью [3].

Данный клинический случай показывает, что диагностика органических причин гипогликемии, при отсутствии повышения уровней инсулина и С-пептида, может быть затруднительной, однако дополнительное исследование проинсулина в крови позволит уточнить диагноз. Нетипичной оказалась и локализация опухоли, которая была расположена в толще ткани головки поджелудочной железы. Тактика хирургического лечения была продиктована особенностями локализации опухоли и оказалась радикальной с учетом гистохимической характеристики образования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в написание, редактирование и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Бельцевич Д.Г. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями ЖКТ: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №3. — С. 8–40. [Beltsevich DG. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *Endocrine Surgery*. 2012;6(3):8–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-3-8-40>
- Murtha TD, Lupsa BC, Majumdar S, et al. A Systematic Review of Proinsulin-Secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(8):1335–1341. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3428-8>
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183–188. doi: <https://doi.org/10.1159/000098010>
- Piovesan A, Pia A, Visconti G, et al. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8):758–761. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347360>
- Gama R, Marks V, Wright J, Teale JD. Octreotide exacerbated fasting hypoglycaemia in a patient with a proinsulinoma; the glucostatic importance of pancreatic glucagon. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):117–120. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01901.x>
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245–256. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245–256. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
- Волкова Н.И., Поркшеян М.И., Канаева С.А., и др. Клинический случай редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы — проинсулиномы // Эндокринная хирургия. — 2015. — Т. 9. — №4. — С. 26–31. [Volkova NI, Porksheyan MI, Kanayeva MA, et al. Clinical case of rare neuroendocrine tumor of pancreas — proinsulinoma. *Endocrine surgery*. 2015;9(4):26–31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015426-31>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Волкова Анна Ральфовна**, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; адрес: 198218, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 [address: 6/8, Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 198218, Russian Federation]; телефон: 89213342963; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Дора Светлана Владимировна, к.м.н., доцент [Svetlana V. Dora, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; eLibrary SPIN: 9845-0065; e-mail: doras2001@mail.ru

Остроухова Елена Николаевна, к.м.н., доцент [Elena N. Ostrouchova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-7959>; eLibrary SPIN: 4103-7025; e-mail: elenikos9@gmail.com

Лискер Анна Владимировна [Anna V. Lisker, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; eLibrary SPIN: 3688-1505; e-mail: a.lisker@mail.ru

Семикова Галина Владимировна [Galina V. Semikova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: semikovagv@yandex.ru

Демыденко Екатерина Юрьевна, клинический ординатор [Ekateryna U. Demydenko, medical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1384>; eLibrary SPIN: 5968-4870; e-mail: ek.dem1209@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 04.03.2020. Одобрена к публикации: 16.06.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова А.Р., Дора С.В., Остроухова Е.Н., Лискер А.В., Демыденко Е.Ю., Семикова Г.В. Клиническое наблюдение редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с проинсулин-секретирующей активностью // *Эндокринная хирургия* — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12342>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova AR, Dora SV, Ostrouchova EN, Lisker AV, Demydenko EU, Semikova GB. A rare pancreatic neuroendocrine tumor with proinsulin-secreting activity. *Endocrine surgery*. 2019;14(2): 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12342>

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Л.М. Фархутдинова^{1*}, С.Ю. Мохаммад², И.М. Ямаев³, Б.И. Абдугужин²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 13», Уфа, Россия

Первичный гиперпаратиреоз является одним из распространенных эндокринных заболеваний, представляющих собой актуальную медико-социальную проблему. Костные нарушения относятся к самым частым проявлениям первичного гиперпаратиреоза и характеризуются усилением метаболизма костной ткани с прогрессирующим снижением минеральной плотности и высоким риском переломов. В Российской Федерации большинство случаев составляют манифестные формы заболевания (70%), что главным образом связано с низким уровнем диагностики, в том числе из-за недостаточной осведомленности врачей. Вместе с тем своевременное выявление болезни основано на сравнительно доступных лабораторных исследованиях, характеризующихся повышенным уровнем в крови кальция и паратгормона, а визуализацию парааденомы в большинстве случаев обеспечивают ультразвуковое исследование и сцинтиграфия. Рассмотрен клинический случай тяжелой формы первичного гиперпаратиреоза, поздняя диагностика которого явилась причиной развития тяжелого остеопороза с множественными переломами. Представленное наблюдение свидетельствует о том, какая важная роль в своевременном выявлении заболевания принадлежит анализу клинической картины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, гиперкальциемия.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CASE REPORT

© Leila M. Farkhutdinova^{1*}, Salam Yu. Mohammad², Ildar M. Yamaev³, Bulat I. Abdulguzhin²

¹Bashkir State Medical University Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

³City Clinical Hospital No. 13, Ufa, Russia

Primary hyperparathyroidism is one of the common endocrine diseases, which is an actual medical and social problem. Bone disorders are the most common manifestations of primary hyperparathyroidism and are characterized by increased bone metabolism with a progressive decrease in mineral density and a high risk of fractures. In the Russian Federation, most cases are manifest forms of the disease (70%), which is mainly due to the low level of diagnosis, including due to the lack of awareness of doctors. At the same time, timely detection of the disease is based on relatively accessible laboratory studies, characterized by elevated levels of calcium and parathyroid hormone in the blood, and ultrasound and scintigraphy in most cases provide visualization of the paraadenoma. A clinical case of a severe form of primary hyperparathyroidism, the late diagnosis of which caused the development of severe osteoporosis with multiple fractures, is considered. The presented case indicates that an important role in the timely detection of the disease belongs to the analysis of the clinical picture.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, hypercalcemia.

Анамнез — это половина диагноза.
Г.А. Захарьин

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринная патология, обусловленная гиперпродукцией паратгормона (ПТГ), причиной которой в подавляющем большинстве случаев (85%) является солитарная аденома паращитовидной железы (ПЩЖ). Распространенность заболевания составляет 1–2 случая на 1000 населения, и в странах Запада 80% из них представлены мягкими формами, а 20% — манифестными. В Российской Феде-

рации, напротив, большинство случаев составляют тяжелые варианты болезни — 70%, что связано главным образом с низким уровнем диагностики. Наиболее распространенным осложнением ПГПТ является патология опорно-двигательного аппарата с высоким риском остеопоротических переломов [1–3].

Вместе с тем диагностика ПГПТ основана на сравнительно доступных методах исследования — выявлении в крови повышенного уровня кальция и ПТГ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в большинстве случаев позволяет визуализировать аденому ПЩЖ, а сцинтиграфия подтверждает ее функциональную активность. Следует подчеркнуть, что раннее выявление заболевания

позволяет успешно его излечивать — эффективность парааденомэктомии достигает 90% [4–7].

Одной из причин диагностики ПГПТ на стадии серьезных осложнений является недостаточная осведомленность врачей в отношении этой проблемы, о чем свидетельствует представленный ниже случай из практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная 37 лет, 1979 года рождения, мать четверых детей. С 2008 г., после первых родов, начали расшатываться зубы, и в течение 6 лет они полностью выпали. В 2014 г. после перенесенного стресса (двое детей уронили на себя чайник с кипятком, лечились в ожоговом центре, где им была проведена пересадки кожи) начала худеть и в течение года потеряла 7 кг. Тогда же появились боли в поясничном отделе позвоночника, по поводу которых лечилась у терапевта с диагнозом «хроническая вертеброгенная люмбагия с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями». В связи с болями принимала нестероидные противовоспалительные препараты, но эффект был кратковременным. Кроме того, стала отмечать мышечную слабость, которая постепенно прогрессировала.

В марте 2015 г. женщина обнаружила опухоль нижней челюсти, оперирована в Республиканском онкодиспансере с диагнозом «остеобластокластома нижней челюсти». Спустя 7 мес, в ноябре 2015 г., диагностирована остеобластокластома верхней челюсти, и онколог направил пациентку на консультацию эндокринолога. В процессе обследования по данным УЗИ был выявлен узел в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы 27×17×48 мм с четким неровным контуром, неоднородной структуры, с анэхогенными включениями в толще, уходящий несколько за грудину, с усиленным кровотоком по контуру и в толще. Анализ тиреоидного статуса по уровню тиреотропного гормона и свободного тироксина не обнаружил отклонений, по данным тонкоигольной аспирационной биопсии было дано цитологическое заключение «коллоидный узел». В результате эндокринолог установил диагноз «узловой зоб II степени, эутиреоз» и рекомендовал консультацию сосудистого хирурга, от которой пациентка воздержалась.

В декабре 2015 г. остеобластокластома верхней челюсти была удалена, однако через 2 мес, в феврале 2016 г., вновь диагностирована остеобластокластома нижней челюсти, и пациентка в третий раз была прооперирована в онкодиспансере. В марте того же года появились боли в правом предплечье, проведенный рентген показал трещину в локтевой кости. В связи с тем, что больная продолжала худеть и слабеть, ее снова направили на консультацию в онкодиспансер. Онколог рекомендовал исследование крови на содержание кальция, фосфора и ПТГ, которое выявило гиперкальциемию (кальций ионизированный — 1,8 ммоль/л (1,1–1,35, здесь и далее в скобках указан референсный интервал)), низконормальный уровень фосфора (0,84 ммоль/л (0,81–1,45)) и повышенный уровень ПТГ (1411,6 пг/мл (12–88)). На основании полученных результатов был диагностирован ПГПТ и рекомендовано лечение в условиях Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова (Уфа). Пациентка приехала в эту клинику только через

2 мес, поскольку в апреле 2016 г. у нее появились боль и опухоль правой стопы, рентгенологически выявлены трещины плюсневых костей, в начале мая произошел перелом правого локтевого отростка. В конце мая 2016 г. в сопровождении родственницы женщина пришла на консультацию эндокринолога РКБ им. Г.Г. Куватова. Проведенные лабораторные исследования выявили значительное повышение в крови уровня кальция (ионизированный кальций — 1,94 ммоль/л (1,1–1,35), общий — 3,71 ммоль/л (2,20–2,65)) в сочетании со снижением концентрации фосфора (0,77 ммоль/л (0,81–1,45)). Уровень ПТГ превышал верхнюю границу нормы почти в 20 раз (1420,1 пг/мл (12–88)), а щелочной фосфатазы — в 12 раз (1545,5 Ед/л (30–120)). УЗИ щитовидной железы подтвердило наличие узла левой доли прежних размеров (27,5×19×48 мм). Рентгеновская денситометрия обнаружила остеопороз (минеральная плотность костной ткани L1–LIV составила -3 SD).

На основании результатов обследования установлен ПГПТ и рекомендовано проведение сцинтиграфии, которая в связи с предстоящими выходными была запланирована на начало следующей недели. От предложенной комнаты в пансионате при больнице пациентка отказалась, сославшись на необходимость съездить домой к детям (за 205 км от Уфы). Доехав до дома, при выходе из автобуса женщина оступилась и упала, после чего почувствовала боль в левой ноге. Рентген обнаружил перелом верхней трети левого бедра. В Центральной районной больнице по месту жительства были выполнены открытая репозиция и металлоостеосинтез. Вид истощенной пациентки вызвал у травматолога подозрение об онкологическом генезе перелома, но результаты гистологического исследования исключили злокачественный процесс. Через неделю после операции больная была транспортирована в эндокринологию РКБ им. Г.Г. Куватова для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость и жажду. На момент осмотра вес пациентки составлял 37 кг при росте 165 см (ИМТ — 13,6 кг/м²). Обращала внимание деформация оперированной зафиксированной ноги, в связи с чем был проведен рентген, который обнаружил повторный перелом левой бедренной кости, на этот раз в средней трети. В условиях стационара была проведена сцинтиграфия, выявившая обширный участок гиперфиксации радиопрепарата на уровне средненижних отделов левой доли щитовидной железы размерами 35×23 мм, свидетельствующий об аденоме ПЩЖ больших размеров.

Установлен диагноз «ПГПТ, аденома околощитовидной железы, осложнения: фиброзно-кистозный остеоит, бурные опухоли верхней и нижней челюсти (оперирована в марте и декабре 2015 г., в феврале 2016 г.), гиперпаратиреоидный остеопороз тяжелой степени (трещина правой локтевой кости (март 2016), трещины плюсневых костей правой стопы (апрель 2016), перелом правого локтевого отростка (май 2016), перелом левой бедренной кости в верхней и средней трети (июнь 2016), гиперпаратиреоидная миопатия, кахексия».

Первоначально больная была прооперирована в отделении травматологии, после чего переведена в отделение сосудистой хирургии, где в июле 2016 г. проведено

удаление аденомы левой нижней ПЩЖ. Гистологическое исследование верифицировало парааденому.

Через 3 мес после операции больная отметила значительное улучшение самочувствия: слабость не беспокоила, прибавила в весе 5 кг. Результаты контрольного лабораторного исследования соответствовали норме: кальций ионизированный — 1,12 ммоль/л (1,1–1,35), кальций общий — 2,23 ммоль/л (2,2–2,65), ПТГ — 35,2 пг/мл (12–88), 25(OH)D — 35,94 нг/мл (30–100). Спустя 6 мес женщина прибавила в весе 13 кг (восстановилась прежняя масса тела), самочувствие нормализовалось. По рекомендации травматолога соблюдала щадящий двигательный режим и первые полгода после операции пользовалась инвалидной коляской, после чего стала использовать трость при ходьбе.

Следует отметить, что пациентка была в поле зрения широкого круга специалистов — терапевта, стоматолога, травматолога, онколога, эндокринолога, тем не менее болезнь диагностирована на стадии тяжелых осложнений.

Первым проявлением ПГПТ у молодой женщины стали проблемы с зубами, дальнейшее прогрессирование заболевания привело к выраженной остеокластической резорбции костной ткани с развитием фиброзно-кистозного остеоита, бурых опухолей и патологических переломов, а также миопатии и кахексии. Разворачивание симптомов в течение нескольких лет характерно для ПГПТ и связано с постепенным ростом аденомы и увеличением продукции ПТГ.

Бурные опухоли при гиперпаратиреозидизме формируются в финальной стадии фиброзно-кистозного остеоита и не являются истинным онкологическим заболеванием кости. Отличаются преимущественной локализацией в диафизах и метафизах, а также мультифокальностью поражения на фоне диффузного остео-

пороза. Гистологическое исследование выявляет нерегулярные трабекулярные структуры, фиброзную ткань, увеличенное количество остеобластов, остеокластов и скопления гемосидерина, обуславливающего бурый цвет данных опухолеподобных образований. Сходство гистологической картины фиброзно-кистозных изменений при ПГПТ с морфологией костных опухолей вызывает значительные сложности в интерпретации результатов. В связи с этим решающее значение в дифференциальной диагностике принадлежит лабораторным показателям — обнаружению повышенного уровня ПТГ в сочетании с увеличенной концентрацией кальция крови, а также анализу клинических проявлений [8, 9].

Обращает внимание, что выявленное в 2015 г. очаговое образование в области щитовидной железы было расценено как тиреоидный узел, в том числе на основании полученного цитологического заключения. Данное обстоятельство свидетельствует о том, насколько важно интерпретировать результаты лабораторного и инструментального исследования с точки зрения клинической картины, понимание которой является ключом к диагностике заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в лечении пациента, внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слащук К.Ю., и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики // Эндокринная хирургия. — 2018. — Т. 12. — №1. — С. 55-63. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Slashchuk KU, et al. Atypical parathyroid adenoma with clinically aggressive course of hyperparathyroidism: clinical case report. *Endocr Surg*. 2018;12(1):55-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9587>
2. Макаров И.В., Галкин Р.А., Прокофьева Н.А. и др. Опыт диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // Эндокринная хирургия. — 2017. — Т. 11. — №2. — С. 81-89. [Makarov IV, Galkin RA, Prokofyeva NA, et al. Experience of diagnostics and surgical treatment primary hyperparathyroidism. *Endocr Surg*. 2017;11(2):81-89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2017281-89>
3. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. — 2014. — Т. 1. — № 57. — С. 103-108. [Rikhsieva NT. Primary Hyperparathyroidism: Etiology, Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis, Treatment, Quality of Life (Review of Literature). *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2014;1(57):103-108. (In Russ.)].
4. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 19-29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Slepsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clin Exp Thyroidol*. 2019;15(1):19-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg120213>
5. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: возможные пути решения проблемы // Вестник академии наук Республики Башкортостан. — 2010. — Т. 15. — №1. — С. 22-27. [Farkhutdinova LM. Primary Hyperparathyreosis: Lines of Attack on the Problem. *Vestnik akademii nauk Respubliki Bashkortostan*. 2010;15(1):22-27. (In Russ.)].
6. Berger C, Almohareb O, Langsetmo L, et al. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicenter osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:359-368. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12569>
7. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
8. Петрушин А.Л., Нехорошкова Т.В. Проявления первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы // Русский медицинский журнал. — 2019. — Т. 8. — № 1. — С. 21-26. [Petrushin AL, Nekhoroshkova TV. Manifestations of primary hyperparathyroidism on the part of the skeletal system. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2019;8(1):21-26. (In Russ.)].
9. Григоровский В.В. Гигантоклеточная опухоль кости: морфогенез, клиничко-морфологические особенности, дифференциальная диагностика, подходы к лечению // Онкология. — 2012. — Т. 14. — №1. — С.64-76. [Grigorovsky VV. Giant cell bone tumor: morphogenesis, clinical and morphological features, differential diagnosis, approaches to treatment. *Oncology*. 2012;14(1):64-76. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фархутдинова Лейла Муратовна**, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета [**Leila M. Farkhutdinova**, MD, PhD], Уфа, Россия. E-mail: farkhutdinova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>; eLibrary SPIN-код: 9133-9112

Мохаммад Салам Юсуфович, врач-эндокринолог [Salam Yu. Mohammad, MD]

Ямаев Ильдар Муфазалович, врач-травматолог ортопед [Ildar M. Yamaev, MD]

Абдулгужин Булат Ишмуллович, врач-травматолог [Bulat I. Abdulguzhin, MD]

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 10.02.2020. Одобрена к публикации: 21.12.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фархутдинова Л.М., Мохаммад С.Ю., Ямаев И.М., Абдулгужин Б.И. Первичный гиперпаратиреоз: анализ клинического случая // *Эндокринная хирургия* — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 21-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12302>

TO CITE THIS ARTICLE:

Farkhutdinova LM, Mohammad SYu, Yamaev IM, Abdulguzhin BI. Primary hyperparathyroidism: case report. *Endocrine surgery*. 2020;14(2): 21-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12302>



В ПАМЯТЬ О ХАРВИ УИЛЬЯМСЕ КУШИНГЕ — ПИОНЕРЕ НЕЙРОХИРУРГИИ

© А.Г. Сарибекян*, Н.В. Пачуашвили

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Харви Кушинг является одним из величайших хирургов начала XX в. Молодой врач, благодаря своим неимоверным навыкам, обучался в лучших медицинских университетах того времени, его тягу к знаниям отмечали родители, преподаватели и коллеги. Кушинг открыл новую страницу в изучении нейрохирургии, эндокринологии, анестезиологии и неврологии. Благодаря совершенствованию хирургических методик великий врач добился снижения летальности при оперативных вмешательствах, а новые диагностические методики подарили жизнь не одному человеку. Многогранность Кушинга поражала его современников и удивляет мир до сих пор. Харви Кушинг является также обладателем Пулитцеровской премии, одной из самых престижных литературных премий. Он не раз был номинирован на Нобелевскую премию, а также в честь великого врача названа Американская ассоциация нейрохирургов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Харви Кушинг; нейрохирургия; эндокринология; триада Кушинга; болезнь Кушинга.

IN MEMORY OF HARVEY WILLIAMS CUSHING—PIONEER OF NEUROSURGERY

© Anna G. Saribekian*, Nano V. Pachuashvili

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

Harvey Cushing is one of the greatest surgeons of the early 20th century. The young doctor was trained in the best medical universities; parents, teachers and colleagues always noted his thirst for knowledge. Cushing opened a new page in the study of neurosurgery, endocrinology, anesthesiology, and neurology. Thanks to the improvement of surgical techniques, the great doctor has achieved a reduction in mortality in surgical interventions, and new diagnostic methods have given life to more than one person. Cushing's versatility amazed his contemporaries and still surprises the world. His books won the Pulitzer prize, one of the most prestigious literary prizes, he was repeatedly nominated for the Nobel prize, and the American Association of neurosurgeons is named in honor of the greatest doctor.

KEYWORDS: Harvey Cushing; neurosurgery; endocrinology; Cushing's triad; Cushing's disease.

БИОГРАФИЯ

Становление великого ученого

Харви Уильямс Кушинг (8 апреля 1869–7 октября 1939) — американский хирург, один из пионеров нейрохирургии мозга, отец современной нейрохирургии. Харви Кушинг (рис. 1) родился в Кливленде, штат Огайо, в семье врача, был шестым из десяти детей. В возрасте 18 лет Х. Кушинг поступил в Йельский университет, где в течение четырех лет изучал медицину. Получив степень бакалавра в Йельском университете в 1891 г., он последовал за своим старшим братом Эдвардом в Гарвардскую медицинскую школу, став пятым Кушингом, связавшим свою жизнь с медициной. В 1895 г. Х. Кушинг получил степень доктора медицины с отличием и стал работать в хирургическом отделении в Массачусетской больнице общего профиля в Бостоне. Здесь он сотрудничал с Эрнестом Амори Кодманом, с которым разработал первую анестезиологическую карту — «Эфирную карту», еще будучи студентом [1].

В 1896 г., в возрасте 27 лет, Кушинг стал помощником врача в недавно основанной больнице Джона Хопкинса, где в течение четырех лет он работал под руководством Уильяма Стюарта Холстеда (1852–1922 гг.). Завершив свое обучение в больнице Джона Хопкинса, Кушинг

отправился в Европу, в Берн, где под руководством Эмиля Теодора Кохера проводил эксперименты по изучению взаимосвязи между систолическим артериальным давлением и внутричерепным давлением. В то же время Х. Кушинг впервые столкнулся с тем, что в будущем получит название «синдром Иценко-Кушинга» [2].

В 1902 г. Кушинг вернулся в Университет Джона Хопкинса и в возрасте 32 лет занял пост помощника профессора хирургии в Больнице Джона Хопкинса, где выполнял самые сложные хирургические операции на центральной нервной системе. Он руководил курсами хирургической анатомии и организовал экспериментальную хирургическую лабораторию, в которой студенты проводили операции на собаках. Именно в это время Харви Кушинг начал свой путь нейрохирурга [3].

В 1911 г. Харви Кушинг стал главным хирургом госпиталя Питера Берта Бриггса в Бостоне, а в 1912 г. — профессором хирургии в Гарвардской медицинской школе.

В 1913 г. стал почетным членом Королевского общества хирургов, а в 1914 г. — членом Американской академии наук и искусств.

В 1915 г. во время Первой Мировой войны работал в военном госпитале во Франции, с 1917 г. по 1919 г. был главврачом гарнизонного госпиталя №5 [4].





Рисунок 1. Харви Кушинг, 1900 г.

ДОСТИЖЕНИЯ УЧЕНОГО В ОБЛАСТИ НЕЙРОХИРУРГИИ И АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Харви Кушинг впервые столкнулся с хирургическим лечением патологии гипофиза в 1901 г., когда проводил декомпрессию головного мозга девочке 14 лет, которая жаловалась на сильные головные боли и нарушение зрения. Пациентка страдала ожирением, а также имела недоразвитие половых признаков. При вскрытии у нее была обнаружена большая киста гипофиза. В том же году Альфред Фрелих сообщил о подобном случае в Вене. В 1909 г. Кушинг провел свою первую операцию пациенту с акромегалией, это была вторая удачная попытка оперативного лечения данной патологии [5].

Главным достижением медицинской карьеры Харви Кушинга стала демонстрация всему миру возможности хирургического лечения опухолей мозга. До Кушинга такие попытки неизменно приводили к смерти пациента. В 1910 г. он разработал маленький серебряный зажим (зажим Кушинга), а позднее — и отсос, который предназначался для удаления крови из глубоко расположенных участков операционного поля [6]. Наиболее важной работой Кушинга было внедрение в нейрохирургию метода электрокоагуляции. В 1926 г. он использовал высокочастотный ток для удаления сосудистой миеомы, поражающей кожу головы. Благодаря технике, которую он разработал, смертность пациентов при оперативном вмешательстве значительно снизилась [7].

Харви Кушинг внес огромный вклад также и в анестезиологию. Ученый описывал в своих воспоминаниях смерть пациента, в результате неправильно назначенного наркоза. История этого больного не давала покоя врачу, он чувствовал себя пристыженным и виноватым. В результате многих раздумий, они со своим университетским товарищем, Кодменом, решили усовершенствовать методы

расчета и подачи наркоза [8]. Молодые врачи стремились с каждым новым наркозом улучшать свои навыки. Как описано в рукописях Кушинга, у друзей даже появился дух соперничества: чей пациент лучше перенесет анестезию. Эрнест Кодмен и Харви Кушинг создали специальную памятку, в которой записывали показатели больных во время наркоза и называли это «анестезиологической картой». Изначально в нее вписывали частоту пульса с интервалом 5 мин, в дальнейшем были добавлены частота дыхания, артериальное давление, температура, цвет кожи больного.

Врачи по всему миру начали писать о том, как анестезиологическая карта распространяется и приживается практически по всей Америке и Европе. После Первой Мировой войны было опубликовано много рецензий хирургов и анестезиологов, которые описывали стратегическую важность и ценность записи жизненных показателей во время операций [9].

Невообразимый вклад был внесен Харви Кушингом в диагностику опухолей мозга, черепно-мозговых травм, кровоизлияний в мозг и иных тяжелых состояний. Различают рефлекс и триаду Кушинга. Рефлекс был предложен ученым в 1901 г. В результате многочисленных исследований и наблюдений он установил, что повышение артериального давления — это компенсаторная реакция организма на повышенное внутричерепное давление, то есть системная вазоконстрикция и последующее повышение системного кровяного давления являются механизмом преодоления повышенного сопротивления в головном мозге и предотвращения дальнейшей ишемии мозга [10]. Результатом рефлекса является триада Кушинга: увеличение пульсового давления (увеличение разницы между систолическим и диастолическим давлением), брадикардия и нерегулярное дыхание [11]. К сожалению, триада Кушинга поздно диагностируется и часто указывает на то, что компрессия мозга неизбежна. Важно распознать такие ранние признаки повышенного внутричерепного давления, как тошнота, рвота, головная боль, ухудшение уровня сознания, чтобы вмешаться в патологический процесс и предотвратить дальнейшее повышение давления [12]. Смертность пациентов, у которых выявляют повышенное внутричерепное давление и хотя бы два из трех признаков триады Кушинга, умирают в 2 раза чаще [13]. Таким образом, становится очевидна клиническая роль рефлекса Кушинга и прогностическая триада Кушинга.

УСПЕХИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Имя великого ученого, Харви Кушинга, известно в эндокринологии, его открытия, связанные с изменением концентрации кортизола в крови, совершили революцию в медицине. В 1910 г. на прием к врачу пришла молодая девушка, предъявляя жалобы на общую слабость, нерегулярный менструальный цикл, отеки голеней и, что особенно заинтересовало Кушинга — прибавку в весе практически на 10 кг. Осмотрев пациентку, ученый также заметил необычный внешний вид девушки: она была ниже среднего роста (145 см), наблюдалось искривление позвоночника в сагиттальной плоскости, ожирение, гирсутизм. Проведя дополнительные исследования, ученый отметил повышенное артериальное давление, отек зрительного нерва, сужение полей зрения, уменьшение размеров турецкого седла (в результате рентгенографии), что не могло

не заинтересовать нейрохирурга, ведь данный симптомокомплекс он видел впервые, в связи с чем описал этот клинический случай в 1912 г. в своей монографии «Гипофиз и его нарушения» [14]. Однако, несмотря на полезный вклад монографии в лечение заболеваний гипофиза на тот момент, оставалось еще множество вопросов. Были неправильно сделаны некоторые выводы, например, Кушинг считал, что причиной такого состояния больного были нарушения не только в гипофизе, но и в эпифизе, в щитовидной железе, половых железах. Также он считал, что первичное поражение гипофиза маловероятно, а основным звеном патологического процесса являются надпочечники [15]. Один из главных результатов этой работы — поднятие вопроса в медицинской среде о поражениях гипофиза и надпочечников, ведь именно после этой монографии в научном мире появляется все больше работ, в которых описываются пациенты с подобными симптомами. Рейчман в 1919 г. провел адреналэктомию пациенту с симптомами, описанными ранее Кушингом, и в результате аутопсии выявил опухоли как в гипофизе, так и в надпочечниках. В последующем Герман Зондек в 1923 г. провел такую же операцию и получил сходные результаты [16]. Ученые по всему миру начали описывать клинические случаи пациентов с симптомокомплексом Кушинга, но результаты иногда вводили в замешательство научное сообщество, так как описывались случаи не только с поражением надпочечников, но и с аденомой гипофиза, а иногда и вовсе без изменений обеих желез, поэтому важно было определить связаны ли все-таки гипофиз и надпочечники при данной патологии. Сам Кушинг также продолжал искать причину заболевания. На аутопсиях он все чаще выявлял аденому гипофиза и пришел к выводу, что первичной причиной патологии является именно гипофиз, а не надпочечники, как он предполагал раньше. Однако он разделил симптомы и предположил, что причиной аменореи, гиперплазии надпочечников и гирсутизма является аденома гипофиза, в свою очередь, поражения

надпочечников вызывают ожирение, пигментацию, миопатию [17, 18]. В этот вопрос внес ясность советский невролог Николай Иценко, он связал нарушения в первую очередь с патологией гипоталамо-гипофизарной системы, говоря о том, что один лишь гипофиз не может «дирижировать» всем патологическим процессом. Открытие Розенбергом специфического кортикотропин-рилизинг-гормона подтвердило теорию Н. Иценко. Все очевиднее становился механизм патологического процесса [19].

Осознавая великий вклад в науку, врачи и ученые пришли к выводу, что необходимо внести имя Харви Кушинга в историю. В 1932 г. Бишоп и Клоз, а в 1950 г. Байер предположили, что возможна первичная природа заболевания, вызванная опухолями надпочечников, а также вторичная — поражение гипофиза, и предложили второй тип называть болезнью Кушинга [20]. Следует отметить, что сам Байер внес большой вклад в изучение болезни, еще в 1928 г. он описывал случаи необычной локализации опухолей (карцинома легкого), что в дальнейшем назвали «АКТГ-эктопированным синдромом».

Таким образом, монография Кушинга, написанная в 1912 г., дала начало для углубленного, пристального изучения желез внутренней секреции, были усовершенствованы методы диагностики, разработаны новые способы анализа крови, выделения гормонов, хирургические аспекты лечения эндокринных патологий (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Харви Кушинг был одним из самых блестящих нейрохирургов своего поколения, к тому же он обладал большими талантами во внемедицинской сфере — Х. Кушинг был превосходным иллюстратором и собрал большую коллекцию рисунков людей, с которыми встречался на протяжении всей жизни. Кушинг был талантливым писателем, многие считают его книгу «Жизнь сэра Уильяма Ослера» (1925 г.) одной из лучших работ в области медицинской биографии. За данную книгу в 1926 г. Харви Кушинг получил Пулитцеровскую премию. Кушинг умер 7 октября 1939 г. в возрасте 70 лет от инфаркта миокарда. Вскрытие показало окклюзию задней коронарной артерии, полную окклюзию бедренной артерии с обеих сторон, а также коллоидную кисту третьего желудочка, что соответствует убеждению, что у врачей часто развивается заболевание, в котором они специализируются [21].

Кушинг внес огромный вклад в изучение артериального давления во время операций и разработал метод местной анестезии. Однако самые блестящие его достижения были связаны с хирургическим лечением опухолей головного мозга, такие операции ранее почти неминуемо приводили к смерти пациентов. Харви Кушинг внес неоценимый вклад в развитие медицины, его наследие — бесценно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Авторы внесли одинаковый вклад в написании работы, были изучены работы ученого, комментарии к ним и их актуальность: Пачуашвили Н.В. — концепция, дизайн исследования и сбор материала; Сарибекян А.Г. — обработка и анализ собранных материалов.



Рисунок 2. Харви Кушинг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ples H, Berceanu H. 150 years since the birth of Harvey Williams Cushing. *Romanian Neurosurgery*. 2019;33(3):227–231. doi: <https://doi.org/10.33962/roneuro-2019-038>.
2. Андреев А.А., Остроушко А.П. Харви Уильямс Кушинг — основоположник анестезиологического мониторинга, пионер нейрохирургии (к 150-летию со дня рождения) // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. — 2019. — Т. 12. — №1. — С. 84. [Andreev AA, Ostroushko AP. Harvey Williams Cushing — founder of anesthetic monitoring, pioneer of neurosurgery (to the 150th of birthday). *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(1):84. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2019-12-1-84-84>
3. da Silva VD. Cushing, Harvey Williams (1869–1939). In: van Krieken JHJM, ed. *BMC Medical Genetics*. Encyclopedia of Pathology. Cham: Springer International Publishing; 2016:1–4. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-28845-1_3911-1
4. Udelsman R. Harvey Cushing. In: van Krieken JHJM, ed. *Surgical Endocrinopathies*. Vol 11. Encyclopedia of Pathology. Cham: Springer International Publishing; 2015:225–227. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-13662-2_36
5. Udelsman R. Harvey Williams Cushing (1869–1939). In: van Krieken JHJM, ed. *A Biographical History of Endocrinology*. Vol 11. Encyclopedia of Pathology. Cham: Wiley; 2016:202–206. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119205791.ch48>
6. Bhattacharyya K. Harvey William Cushing: The father of modern Neurosurgery (1869–1939). van Krieken JHJM, ed. *Neurol India*. 2016;64(6):1125. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.193810>
7. Pan P, Tan SY. Harvey Cushing (1869–1939): father of neurosurgery. *Singapore Med J*. 2013;54(7):368–369. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2013135>
8. Bruce SS, Bruce JN. Harvey Cushing, neurosurgical pioneer. *Curr Surg*. 2005;62(1):138–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cursur.2004.03.011>
9. Griffith HR. The use of curare in anesthesia and for other clinical purposes. *Anesthesiology*. 1944;5(4):417. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-194407000-00022>
10. Grady PA, Blaumanis OR. Physiologic parameters of the Cushing reflex. *Surg Neurol*. 1988;29(6):454–461. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(88\)90140-1](https://doi.org/10.1016/0090-3019(88)90140-1)
11. Seshayyan S. Endocrine Glands of Head and Neck, Carotid Sinus and Carotid Body. In: van Krieken JHJM, ed. *Inderbir Singh's Textbook of Anatomy*. Vol 64. Encyclopedia of Pathology. Cham: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2016:232–232. doi: https://doi.org/10.5005/jp/books/12690_14
12. Bhandarkar P, Munivenkatappa A, Roy N, et al. On-admission blood pressure and pulse rate in trauma patients and their correlation with mortality: Cushing's phenomenon revisited. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2017;7(1):14–17. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5151.201950>
13. Kalmar AF, Van Aken J, Caemaert J, et al. Value of Cushing reflex as warning sign for brain ischaemia during neuroendoscopy. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):791–799. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aei121>
14. Cushing H. The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. *Am J Med Sci*. 1912;144(6):891. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-191212000-00019>
15. Cushing H. The weir Mitchell lecture. *JAMA*. 1914;LXIII(18):1515. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1914.02570180001001>
16. Zondek H. Die präsenile Involution. In: van Krieken JHJM, ed. *Die Krankheiten Der Endokrinen Drüsen*. Vol LXIII. Encyclopedia of Pathology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1923:225–227. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-92459-0_18
17. Cushing H. Further notes on pituitary basophilism. *JAMA*. 1932;99(4):281. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1932.02740560007003>
18. Cushing H. Dyspituitarism: twenty years later. *Arch Intern Med (Chic)*. 1933;51(4):487. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1933.00150230002001>
19. Guillemin R, Rosenberg B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: study with combined tissue cultures. *Endocrinology*. 1955;57(5):599–607. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-57-5-599>
20. Close H. Basophil adenoma of the pituitary gland with renal changes. *Br Med J*. 1935;1(3868):356–372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3868.356>
21. Hallaert G. Harvey Cushing, the father of modern neurosurgery in the Great War. *World Neurosurg*. 2013;80(5):662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.07.036>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сарибекян Анна Гевориковна, студент [Anna G. Saribekian, student]; адрес: 119992, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [address: 8 Trubetskaya street, 119992 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2408-1541>; eLibrary SPIN: 7206-6210; e-mail: nairiann@mail.ru

Пачуашвили Нано Владимировна, студент [Nano V. Pachuashvili, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>; e-mail: npachuashvili@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 11.02.2020. Одобрена к публикации: 13.02.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сарибекян А.Г., Пачуашвили Н.В. В память о Харви Уильямсе Кушинге — пионере нейрохирургии // *Эндокринная хирургия*. — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 25–28. Doi: <https://doi.org/10.14341/serg12546>

TO CITE THIS ARTICLE:

Saribekian AG, Pachuashvili NV. In memory of the great surgeon-Harvey Williams Cushing. *Endocrine surgery*. 2020;14(2): 25–28. Doi: <https://doi.org/10.14341/serg12546>