

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

WWW.SURG-ENDOJOURNALS.RU



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



Том Volume **15** Выпуск Issue **3** **2021**



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов

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 15, №3

Июль-Сентябрь

2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2020

0,827

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 19.08.2022 г.
Подписано в печать 02.12.2022 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 2020

0.827

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. 15 Issue 3 July-September 2021

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)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
А.А. Куприн, В.Ю. Малюга, Е.А. Степанова АРТЕРИАЛЬНОЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ШЕИ: АНАТОМИЯ, ТОПОГРАФИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ	4	Kuprin A.A., Malyuga V.Y., Stepanova E.A. ARTERIAL BLOOD SUPPLY OF THE INTERNAL NECK ORGANS: ANATOMY, TOPOGRAPHY, CLINICAL SIGNIFICANCE IN ENDOCRINE SURGERY
У.В. Фарафонова, П.А. Панкова, М.Е. Борискова, Н.С. Фещенко, Е.А. Тоцкий ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ОТДЕЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ ГБОУ ВО «ПСПБГМУ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА»	23	Farafonova U.V., Pankova P.A., Boriskova M.E., Feshenko N.S., Totskiy E.A. THE EFFICACY AND SAFETY OF TENSION-FREE THYROIDECTOMY IN THE CLINICAL WORK OF THE ENDOCRINE SURGERY DEPARTMENT PAVLOV STATE MEDICAL UNIVERSITY, PILOT STUDY
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
М.Ю. Юкина, Е.С. Авсиевич, А.С. Пушкарева, Н.Ф. Нуралиева, Е.В. Бондаренко, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина АТИПИЧНОЕ И ТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ	30	Yukina M.Y., Avsievich E.S., Pushkareva A.S., Nuralieva N.F., Bondarenko E.V., Platonova N.M., Beltsevich D.G., Troshina E.A. ATYPICAL AND TYPICAL COURSE OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN COMBINATION WITH PHEOCHROMOCYTOMA
ОБЗОР		REVIEW
А.А. Бубнов, К.Ю. Слащук, Е.А. Ширшин, В.Ю. Тимошенко ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ	41	Bubnov A.A., Slashchuk K.Y., Shirshin E.A., Timoshenko V.Y. INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING ENDOCRINE SURGERY

АРТЕРИАЛЬНОЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ШЕИ: АНАТОМИЯ, ТОПОГРАФИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ



© А.А. Куприн^{1,2*}, В.Ю. Малюга¹, Е.А. Степанова¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Современные тенденции «fast track surgery» стимулируют создание новых безопасных подходов к технике операции на щитовидной и околощитовидных железах, направленных на минимизацию уровня послеоперационных осложнений, таких как парез гортани, гипопаратиреоз, кровотечение. В этой связи принципиально важным для хирурга-эндокринолога является обеспечение «сухого операционного поля», что способствует четкой визуализации таких «тонких» структур, как возвратный гортанный нерв, наружная ветвь верхнего гортанного нерва и околощитовидные железы. Поэтому ключевым моментом операций является понимание топографо-анатомических особенностей кровоснабжения внутренних органов шеи (комплекс органов шеи, состоящий из щитовидной и околощитовидных желез, гортани, трахеи, пищевода).

ЦЕЛЬ. Определить основные источники артериального кровоснабжения внутренних органов шеи и их топографо-анатомические особенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе проанализированы протоколы компьютерных томографий ветвей брахиоцефальных артерий. Толщина реконструированных срезов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях составляла $0,35 \pm 0,05$ мм. Факт кровоснабжения органа подтверждался анатомической близостью с ним артериальной структуры и наличием интрамуральных ветвлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 42 пациентов прослежен ход всех шейных ветвей подключичной и общей сонной артерии. Отмечено, что только нижняя, верхняя и непарная щитовидные артерии кровоснабжают внутренние органы шеи. При этом верхняя щитовидная артерия визуализирована на всех ангиограммах. Нижняя щитовидная артерия отсутствовала в 2,4% случаев. Непарная щитовидная артерия определялась редко (у 4,8% пациентов).

В 73,2% случаев нижняя щитовидная артерия начиналась высоко, на уровне верхней трети доли щитовидной железы, и имела нисходящий ход. В 23,2% наблюдений артерия формировалась на уровне средней трети доли щитовидной железы и направлялась горизонтально. Только в 3,6% случаев у сосуда определялся восходящий ход.

Нижняя щитовидная артерия располагалась по задней поверхности доли щитовидной железы, где и образовывала свои железистые ветви. Напротив, ветви верхней щитовидной артерии находились преимущественно по переднебоковой поверхности щитовидной железы.

Средний диаметр просвета нижней щитовидной артерии составлял $2,1 \pm 0,5$ мм, а верхней щитовидной артерии — $1,6 \pm 0,7$ мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Согласно проведенному исследованию, артериальное кровоснабжение внутренних органов шеи обеспечивают преимущественно нижняя и верхняя щитовидные артерии. При этом основной ствол нижней щитовидной артерии крупнее верхней щитовидной артерии ($p=0,032$).

Нижняя щитовидная артерия формирует ветви по задней поверхности доли щитовидной железы и с топографической точки зрения является основным источником кровоснабжения околощитовидных желез.

В большинстве случаев нижняя щитовидная артерия имеет нисходящий ход, направляется по задней поверхности щитовидной железы и формирует с возвратным гортанным нервом Х-образный перекрест.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: верхняя щитовидная артерия; нижняя щитовидная артерия; возвратный гортанный нерв; околощитовидные железы; тиреоидэктомия; гипокальциемия; парез гортани.

ARTERIAL BLOOD SUPPLY OF THE INTERNAL NECK ORGANS: ANATOMY, TOPOGRAPHY, CLINICAL SIGNIFICANCE IN ENDOCRINE SURGERY

© Aleksandr A. Kuprin^{1,2*}, Viktor Y. Malyuga¹, Elena A. Stepanova¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

²A.K. Eramishanzen city clinical hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND. Current trends of «fast track surgery» give rise to development of new safe techniques of the thyroid and parathyroid surgery, the purpose of which is to minimize the level of postoperative complications, such as vocal cord palsy, hypoparathyroidism, bleeding. In this regard, it is important for the endocrine surgeon to save «dry operating field», which contributes to the clear visualization of such «thin» structures as the recurrent laryngeal nerve, the external branch of the superior laryngeal nerve and the parathyroid glands. Therefore, the key issue of this surgery is to understand the anatomical and topographic features of the blood supply to the internal neck organs (a complex of neck organs consisting of the thyroid and parathyroid glands, larynx, trachea, esophagus).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2021

Эндокринная хирургия. 2021;15(3):4-22

Received: 29.12.2021. Accepted: 25.01.2022.

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12720>



Endocrine surgery. 2021;15(3):4-22

AIM. To determine the main sources of arterial blood supply of the internal neck organs and their anatomical, topographic features.

MATERIALS AND METHODS. The computed tomography protocols of cervical branches of brachiocephalic arteries were analysed in the study. The thickness of the reconstructed sections in the axial, frontal and sagittal planes was 0.35 ± 0.05 mm. The fact of blood supply was confirmed by the anatomical close of the arterial structure to the internal organ and the presence of intramural arterial branches.

RESULTS. The course of all cervical branches of the subclavian and common carotid artery was traced among 42 patients. It is noted, that only the inferior, superior thyroid arteries and thyroid ima artery supply internal neck organs with the blood. At the same time, the superior thyroid artery was visualized in all angiograms. However, the inferior thyroid artery was absent in 2.4% of cases. The thyroid ima artery was rarely detected (in 4.8% of patients).

In 73.2% of cases, the inferior thyroid artery was detected high at the upper third level of the thyroid lobe and then had a descending course. In 23.2% of cases, the artery was formed at the middle third level of the thyroid lobe and was directed horizontally to the gland. Only in 3.6% of cases, the ascending course was determined in the vessel.

The inferior thyroid artery was located on the posterior surface of the thyroid lobe, where it formed glandular branches. On the contrary, the branches of the superior thyroid artery were located mainly along the anterolateral surface of the thyroid gland. The average thickness of the inferior thyroid artery was 2.1 ± 0.5 mm, and the superior thyroid artery was 1.6 ± 0.7 mm.

CONCLUSION. According to the study, arterial blood supply to the internal neck organs is provided mainly by the inferior and superior thyroid arteries. At the same time, the trunk of the inferior thyroid artery is larger than the superior thyroid artery ($p=0.032$).

The inferior thyroid artery forms branches along the posterior surface of the thyroid lobe and from a topographic point of view it is the main source of blood supply to the parathyroid glands.

In most cases, the inferior thyroid artery has a descending course, is directed along the posterior surface of the thyroid gland and forms an X-shaped intersection with the recurrent laryngeal nerve.

KEYWORDS: superior thyroid artery; inferior thyroid artery; recurrent laryngeal nerve; parathyroid gland; thyroidectomy; hypocalcemia; vocal cord palsy.

ОБОСНОВАНИЕ

История развития хирургии щитовидной железы (ЩЖ) и околощитовидных желез (ОЩЖ) неразрывно связана с появлением новых знаний в анатомии и топографии органов. Первые попытки хирургического лечения патологии ЩЖ предпринимались уже в XVII в. Но несовершенство хирургической техники делало результаты операций длительное время весьма драматичными. В первую очередь это было связано с тем, что ЩЖ является одним из самых кровоснабжаемых органов, и основной трудностью, с которой сталкивались хирурги того времени, являлось кровотечение (вплоть до конца XIX в. послеоперационная летальность составляла 40%). Поэтому в 1850 г. Французская медицинская академия запретила все операции на ЩЖ, а американский хирург D. Gross в 1866 г. называл желание хирурга оперировать на ЩЖ «безумно отважным», а саму операцию — «кровавой бойней» [1].

В 1881 г. А.Т. Бильрот описал специальные кровоостанавливающие зажимы и одним из первых в Европе сообщил о 48 успешных операциях на ЩЖ. Уже в 1898 г. Э.Т. Кохер доложил о 900 операциях, выполненных на ЩЖ, и описал подробную методику перевязки основных сосудов, питающих орган, чем смог добиться снижения смертности до 1%. Впоследствии по достоинству был оценен вклад Э.Т. Кохера в исследование ЩЖ, за что он получил в 1909 г. Нобелевскую премию [2]. Однако до сих пор, несмотря на значительный технологический прогресс, операции при токсическом зобе считаются самыми сложными в хирургии ЩЖ и отличаются наибольшим числом осложнений, а выполнять такие вмешательства необходимо специализированному хирургу с категорией «high-volume thyroid surgeon» [3].

Следующая проблема, с которой столкнулись хирурги уже в XX в., — высокий уровень парезов и параличей гортани после оперативных вмешательств на ЩЖ. Так, при обследо-

вании 44 пациентов, оперированных Э.Т. Кохером, был выявлен односторонний паралич гортани в 29,5% случаев. Выполненные А.Т. Бильротом 72 операции на ЩЖ в 32% случаев также сопровождались повреждением нерва [4]. Полученные данные стимулировали активное изучение анатомии возвратного гортанного нерва, а его обязательная интраоперационная визуализация впоследствии стала аксиомой для эндокринного хирурга XXI в. Однако по сей день парезы гортани не являются казуистикой (диагностируются у 2,3–26% пациентов) [5]. Главной «проблемной точкой», по мнению уже современников, является *перекрест нерва с нижней щитовидной артерией (НЩА)*. Нервно-артериальный перекрест отличается разнообразием синтопических форм, обусловленных экстраларингеальными вариантами нерва и неодинаковым ходом НЩА (описано до 28 вариантов нервно-артериальных перекрестов) [6, 7].

Новым витком знаний в этой области медицины стало открытие в 1877 г. И.В. Сандерстремом ОЩЖ. Несмотря на это, большое внимание «новому органу» в то время не уделялось. Лишь в начале XX в. наступила эра изучения и понимания клинической значимости ОЩЖ, а первое целенаправленное удаление аденомы ОЩЖ состоялось только в 1925 г. [8]. В настоящее время сохраняются нерешенными вопросы профилактики нарушений кровоснабжения ОЩЖ при тиреоидэктомии, и в особенности центральной шейной лимфодиссекции. Нарушение питания ОЩЖ в таких случаях неизбежно приводит к развитию послеоперационного гипопаратиреоза, транзиторные формы которого могут достигать 51,9%, а постоянные — 16,2% [9].

Применение термина «внутренние органы шеи» обусловлено анатомической ограниченностью комплекса органов (ЩЖ, ОЩЖ, гортани, шейных отделов пищевода и трахеи) внутренностной фасцией, выделенной советским анатомом В.Н. Шевкуненко в IV фасциальный листок шеи. Париеальная часть фасции начинается от подъязычной

кости, направляется книзу и охватывает все внутренние органы шеи в единый футляр, что *определяет их анатомическую близость и единство кровоснабжения* [10–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить основные источники артериального кровоснабжения внутренних органов шеи.
2. Определить топографию основных источников артериального кровоснабжения внутренних органов шеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Выполнен ретроспективный анализ КТ брахиоцефальных сосудов пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в сосудистом, нейрохирургическом, неврологическом и хирургических отделениях ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ с января по март 2020 г.

Исследуемые популяции

Исследование состояло из одной выборки пациентов, которым выполнена КТ-ангиография брахиоцефальных артерий.

Критерии исключения:

1. исключались пациенты, оперированные в анамнезе или на этапе данной госпитализации по поводу патологии органов шеи;
2. наличие патологии органов шеи, изменяющей анатомо-топографическое расположение органов (объемные образования);
3. исключались исследования с неудовлетворительным качеством изображения (наличие артефактов, недостаточное контрастирование артериального русла).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Группа в исследовании формировалась методом случайной (вероятностной) стихийной сплошной выборки.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное ретроспективное одновыборочное исследование.

Методы

Исследования выполнены на аппарате Toshiba Aquilion PRIME TSX-302A в положении пациента лежа на спине с разогнутой шеей и задержкой дыхания на время процедуры. После подключения шприца-инжектора к венозному катетеру выполнялся первый скан для выставления ROI (англ. region of interest — зона интереса) на уровень общей сонной артерии. Далее контрастное вещество (йодсодержащий препарат) вводилось болюсно со средней скоростью 5 (от 3 до 6,7) мл/с. Сканирование автоматически инициировалось при достижении плотности контрастированной крови в общей сонной артерии 100 HU. Время задержки между внутривенным введением контрастного вещества и его появлением в артериальном русле (время транзита) во многом зависело от индивидуальных особенностей пациента (массы тела, состояния сердечно-сосудистой системы, реологических свойств крови).

Устанавливалась толщина среза 0,5 мм. Толщина реконструированных срезов в аксиальной, фронтальной

и сагиттальной плоскостях составляла $0,35 \pm 0,05$ мм. Таким образом, в ходе нашего исследования проанализированы в трех плоскостях контрастированные артериальные структуры шеи бассейна подключичной и общей сонной артерии, имеющие просвет от $0,35 \pm 0,05$ мм и более. Факт кровоснабжения органа подтверждался анатомической близостью артериальной структуры с ним (сосуд находился внутри пространства, окруженного внутренностной фасцией), а также наличием интрамуральных ветвлений.

Отмечалось состояние просвета сосуда (степень и уровень сужения), что, в свою очередь, дополнительно могло оказывать влияние на кровоснабжение органа.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ, протоколы №10(1)-2019 от 08 октября 2019 г.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0 и интернет-калькулятора Social Science Statistics. В работе использованы методы описательной статистики. Количественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Выборка характеризовалась средней арифметической величиной и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Методы доказательной статистики использовались для анализа количественных (t-критерий Стьюдента) и качественных (точный критерий Фишера, Хи-квадрат) признаков. Значимыми считались различия групп при $p < 0,05$.

При сравнении данных, полученных с контралатеральных сторон (слева и справа), различий ни по одному показателю не отмечено ($p > 0,05$). Этот факт позволил суммировать значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы КТ-сканы брахиоцефальных артерий 42 пациентов (84 контралатеральных стороны).

Возраст и пол

Средний возраст пациентов составил 63 ± 8 года (37–90 лет). Распределение по половому признаку: 27 мужчин и 15 женщин.

Прослежены ход и топография шейных ветвей подключичной и общей сонной артерии от начала до места их конечного ветвления.

Подключичная артерия (arteria subclavia, TA*)

В 83 (98,8%) случаях подключичная артерия имела типичное топографо-анатомическое расположение. У 1 (2,4%) пациента выявлена правая aberrantная подключичная артерия (arteria lusoria).

Отмечены атеросклеротические изменения сосуда в 17 (20,2%) наблюдениях. Стеноз определялся только на отдельных непротяженных участках подключичной артерии и составил $29,7 \pm 9,2\%$ площади просвета сосуда.

Прослежен ход ветвей первого отдела подключичной артерии (участок до наружного края I ребра): позвоночной, внутренней грудной артерии и щитошейного ствола.

* TA - Terminologia Anatomica, 1998 г.

Позвоночная артерия (arteria vertebralis, TA)

Позвоночная артерия присутствовала во всех случаях и являлась первой ветвью подключичной артерии. На шее артерия направлялась вверх позади глубоких мышц шеи (между *musculus scalenus anterior* и *musculus longus colli*, TA) и спереди от VII шейного позвонка (предпозвоночный участок). Далее через отверстия в поперечных отростках VI–II шейных позвонков артерия (позвоночный участок) поднималась в полость черепа. На указанных участках контрастированных ветвей позвоночная артерия не имела. Только в 2 (2,4%) наблюдениях НЩА аномально начиналась от предпозвоночного участка позвоночной артерии.

В 2 (2,4%) случаях позвоночная артерия контрастировалась только на отдельных участках в связи со значительным ее атеросклеротическим поражением.

Внутренняя грудная артерия (arteria thoracica interna, TA)

Внутренняя грудная артерия визуализирована на всех сканограммах. Артерия отходила от нижней полуокружности подключичной артерии и направлялась вертикально вниз. Восходящих ветвей к органам шеи сосуд не образовывал и первые свои ветви формировал внутри грудной полости. Исключение составила аномалия отхождения НЩА от внутренней грудной артерии (3 (3,6%) случая).

Щитошейный ствол (truncus thyrocervicalis, TA)

Щитошейный ствол в 70 (83,3%) наблюдениях формировался типично от верхней полуокружности подключичной артерии и несколько латеральнее от позвоночной артерии. В ряде случаев выявлена аномалия его конфигурации (табл. 1).

Средний диаметр ствола составлял $3,7 \pm 0,9$ мм.

В типичных случаях щитошейный ствол поочередно формировал следующие ветви (рис. 1):

а) надлопаточная артерия (arteria suprascapularis, TA) начиналась от щитошейного ствола несколько выше подключичной артерии ($7,8 \pm 3,1$ мм). Сосуд имел косо-латеральное направление, проходил позади ключицы

к вырезке лопатки, где по задней поверхности формировал свои первые ветви.

Толщина артерии при «выходе» из щитошейного ствола составляла $1,9 \pm 0,8$ мм. В 14 (16,7%) случаях артерия не контрастировалась;

б) поверхностная шейная артерия (arteria cervicalis superficialis) являлась второй ветвью щитошейного ствола. Начиналась практически на том же уровне, что и предыдущая артерия (на расстоянии $8,8 \pm 4,2$ мм от подключичной артерии). Сосуд направлялся поверхностно и латерально к трапецевидной мышце, в которой и формировал свои первые ветви.

Средний диаметр артерии составил $1,2 \pm 0,5$ мм. Сосуд не контрастировался в 28 (33,3%) случаях.

Надлопаточная и поверхностная шейная артерии отличались непостоянством (в ряде случаев не визуализировались или определялся малый диаметр просвета), не имели анатомической близости с внутренними органами шеи, а свои ветви формировали в поверхностных мышцах шеи и плечевого пояса;

в) восходящая шейная артерия (arteria cervicalis ascendens, TA) и НЩА являлись конечными ветвями щитошейного ствола (формировались на высоте $1,3 \pm 0,6$ см от подключичной артерии). Восходящая шейная артерия

Таблица 1. Источники и конфигурации щитошейного ствола

	n	%
Типичное расположение	70	83,3
Начинается одним стволом с внутренней грудной артерией	7	8,3
Начинается одним стволом с позвоночной артерией	2	2,4
Отсутствует (ветви щитошейного ствола начинаются от подключичной артерии по отдельности)	5	6,0
Всего	84	100

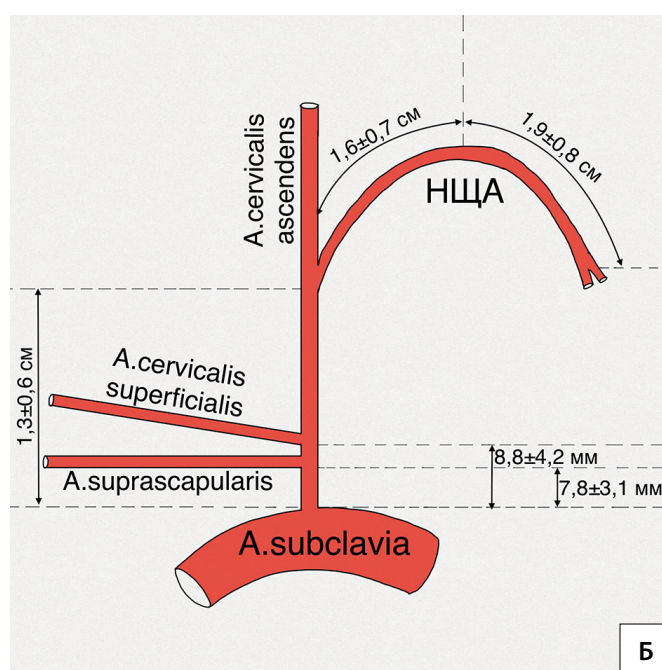
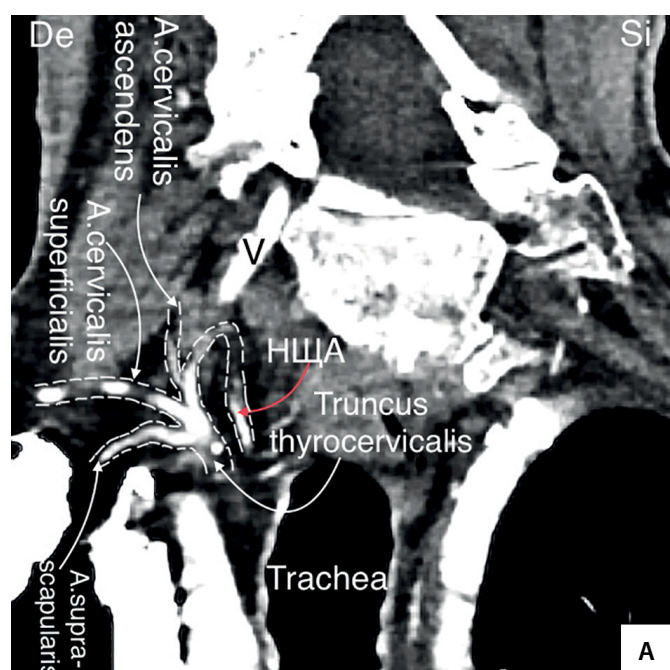


Рисунок 1. Ветви щитошейного ствола. А — КТ-ангиография ветвей правого щитошейного ствола (фронтальный срез); Б — схематический рисунок правого щитошейного ствола. V — a. vertebralis; De — dextra; Si — sinistra.

Таблица 2. Источники НЩА

	n	%
Конечная ветвь щитошейного ствола	73	86,9
Являлась первой ветвью в щитошейном стволе	3	3,6
Являлась ветвью внутренней грудной артерии	3	3,6
Являлась ветвью позвоночной артерии	2	2,4
Являлась ветвью подключичной артерии	1	1,2
НЩА отсутствовала	2	2,4
Всего	84	100

направлялась вертикально вверх по передней лестничной мышце и на уровне ее верхней трети образовывала ветви к позвоночнику и глубоким мышцам шеи.

Толщина артерии составила $1,1 \pm 0,6$ мм. Сосуд не контрастировался только в 7 (8,3%) случаях.

Таким образом, восходящая шейная артерия располагалась глубоко на уровне предпозвоночной фасции (V листок по В.Н. Шевкуненко) и не формировала ветви к внутренним органам шеи;

г) НЩА (arteria thyroidea inferior, TA) в 73 (86,9%) случаях являлась конечной ветвью щитошейного ствола (табл. 2).

Средний диаметр просвета НЩА был более постоянен и составил $2,1 \pm 0,5$ мм. В 2 (2,4%) наблюдениях НЩА отсутствовала (по одному случаю справа и слева).

НЩА имела дугообразный ход со следующими отделами (рис. 2):

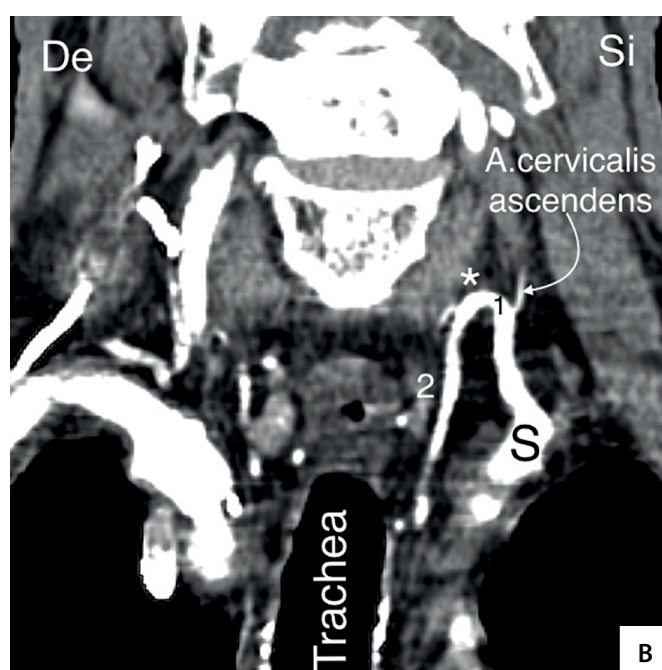
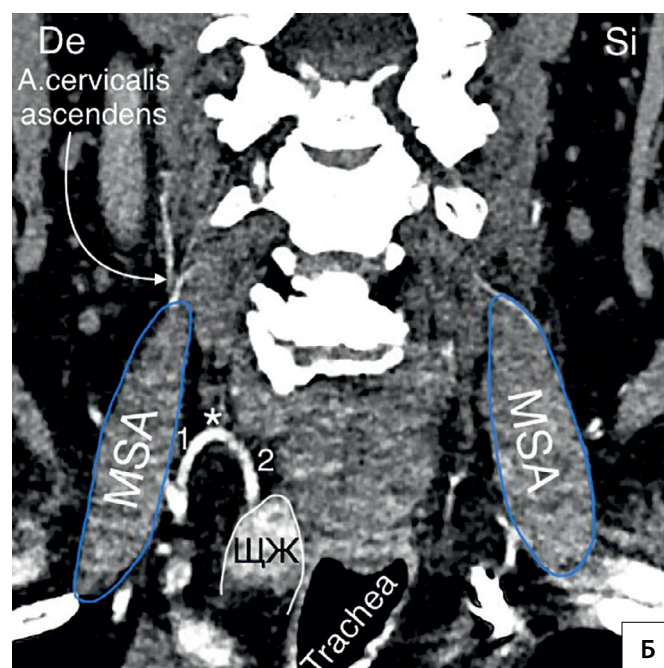
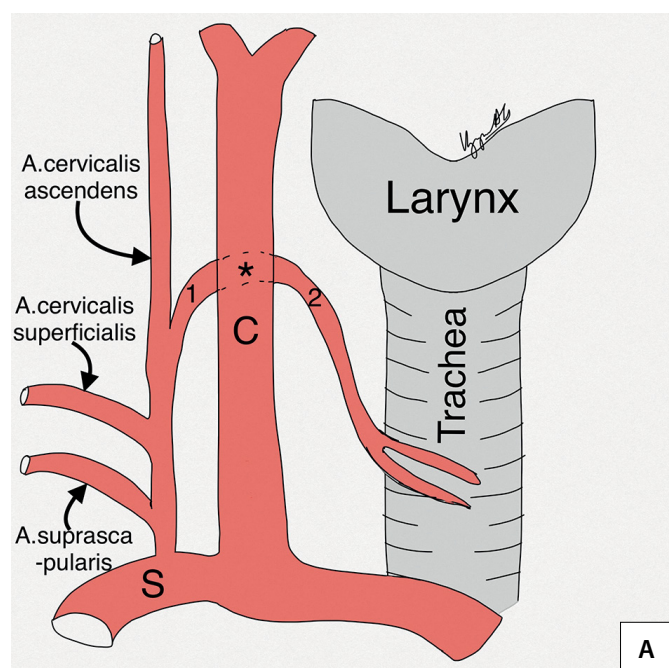


Рисунок 2. Топография НЩА. А — схематичный рисунок правого щитошейного ствола; Б — КТ-ангиография (фронтальный срез). Правая НЩА; В — КТ-ангиография (фронтальный срез). Левая НЩА. 1 — восходящая часть НЩА; * — колено НЩА; 2 — нисходящая часть НЩА; S — a. subclavia; C — a. carotis communis; MSA — musculus scalenus anterior; De — dextra; Si — sinistra.

- *восходящая часть* (длина — $1,6 \pm 0,7$ см) артерии направлялась от щитовидного ствола вверх и медиально, располагалась в борозде между передней лестничной мышцей и длинной мышцей шеи. В 5 (6,1%) случаях данный участок отсутствовал;
- *промежуточная часть (колени)* НЩА находилось позади общей сонной артерии и спереди от длинной мышцы шеи, позвоночной артерии. Отмечено, что колени располагались на разных уровнях относительно доли ЩЖ (табл. 3, рис. 3–6);
- *нисходящая часть* НЩА (длина — $1,9 \pm 0,8$ см) направлялась от колена книзу и медиально, располагалась в пространстве, ограниченном спереди задней поверхностью доли ЩЖ, с медиальной стороны — пищеводом, а позади — длинной мышцей шеи (рис. 7).

НЩА в отмеченном пространстве образовывала первые свои *ветви*, идущие к внутренним органам шеи, часть из которых имели еще более медиальное направление (находились между трахеей и задней поверхностью ЩЖ) (рис. 8).

В 35 (42,7%) случаях контрастировалась одна основная ветвь НЩА, располагавшаяся по задней поверхности доли ЩЖ и являющаяся прямым продолжением нисхо-

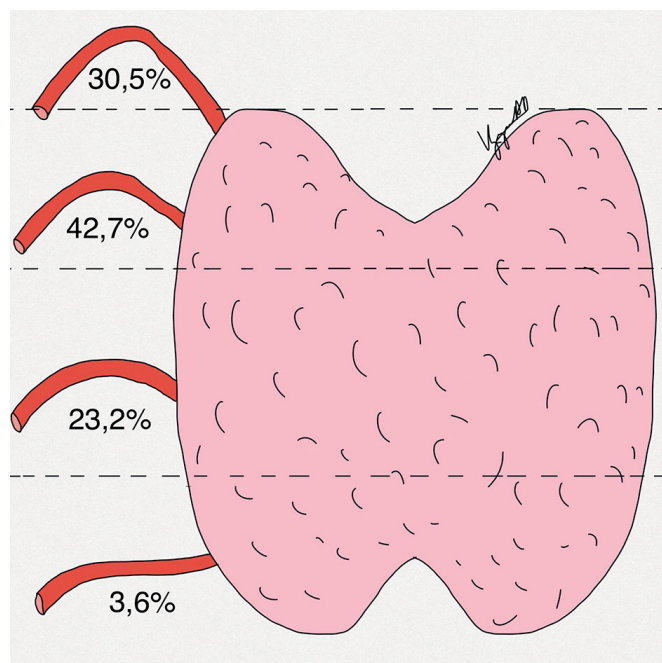


Рисунок 3. Схематичный рисунок расположения колена НЩА относительно доли ЩЖ.

Таблица 3. Расположение колена НЩА относительно ЩЖ

	n	%
На уровне верхнего полюса доли и выше	25	30,5
На уровне верхней трети доли	35	42,7
На уровне средней трети доли	19	23,2
На уровне нижней трети доли и ниже	3	3,6
Всего	82*	100

*в двух случаях НЩА отсутствовала

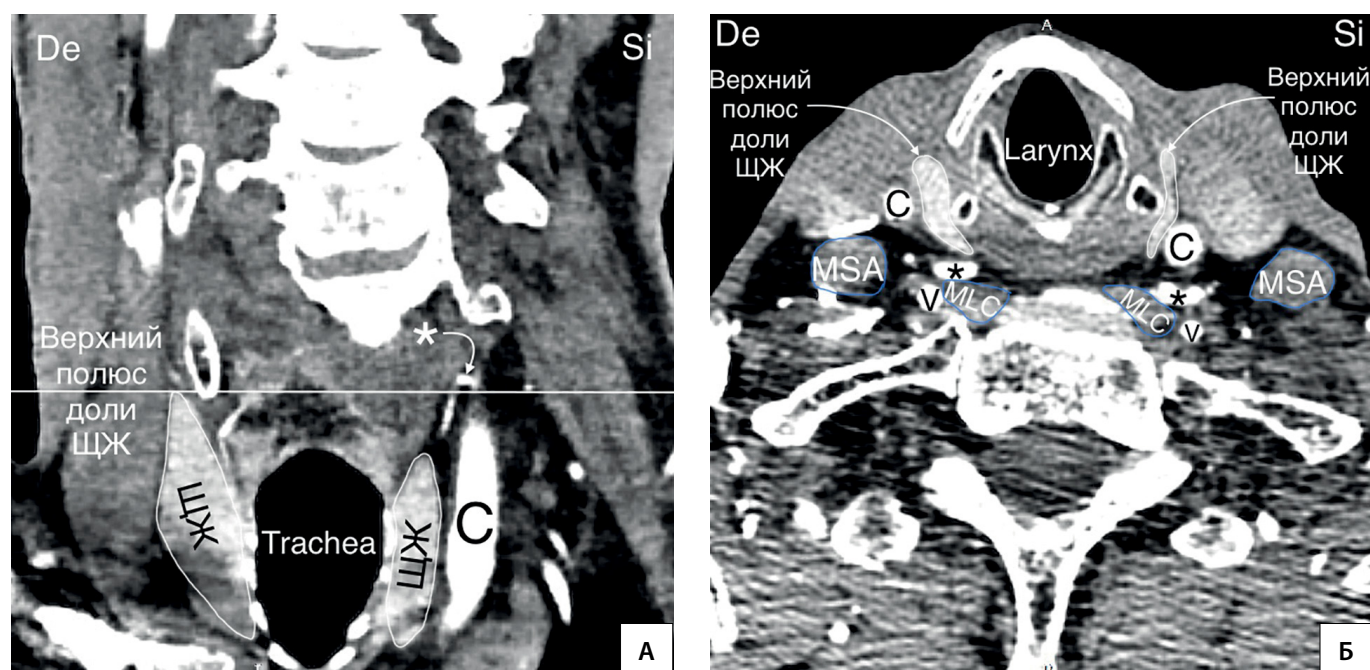


Рисунок 4. Колени НЩА располагаются на уровне верхнего полюса доли ЩЖ. А — КТ-ангиограмма (фронтальный срез); Б — КТ-ангиограмма (горизонтальная плоскость); * — колени НЩА. C — a. carotis communis; V — a. vertebralis; MSA — musculus scalenus anterior; MLC — musculus longus colli; De — dextra; Si — sinistra.

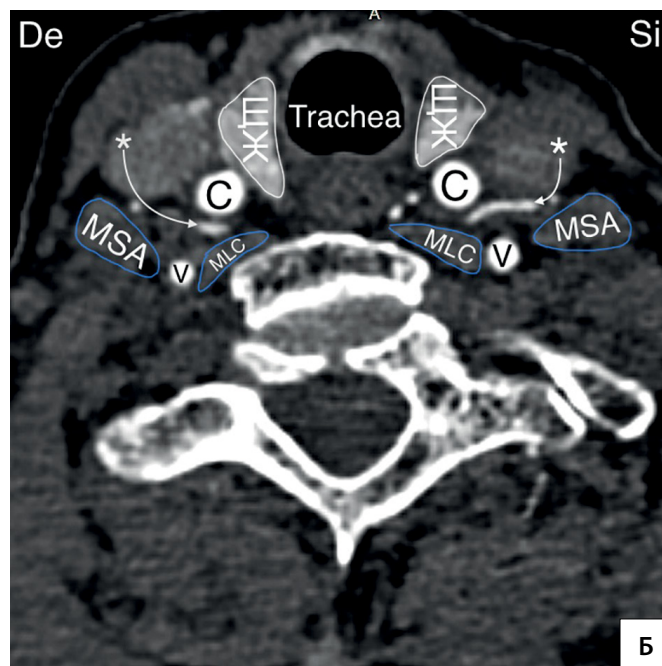
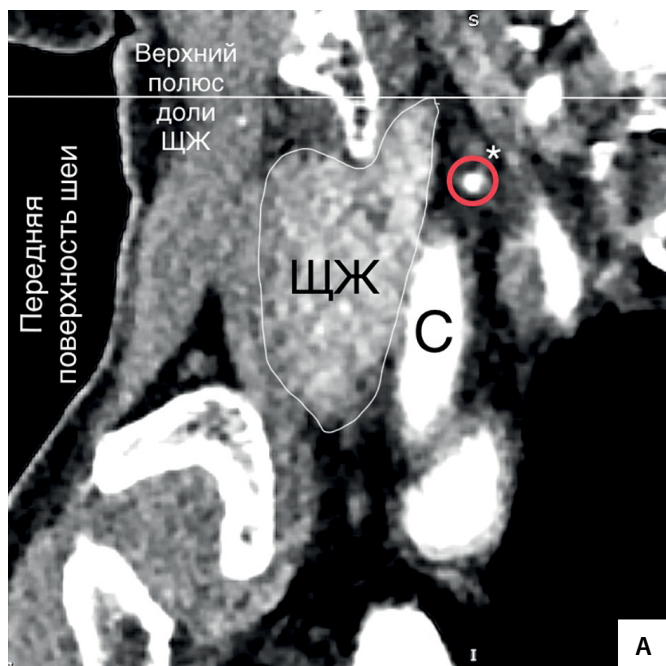


Рисунок 5. Колено НЩА располагается на уровне верхней трети доли ЩЖ. А — КТ-ангиограмма (сагиттальный срез); Б — КТ-ангиограмма (горизонтальная плоскость). * — колено НЩА; С — a. carotis communis; V — a. vertebralis; MSA — musculus scalenus anterior; MLC — musculus longus colli; De — dextra; Si — sinistra.

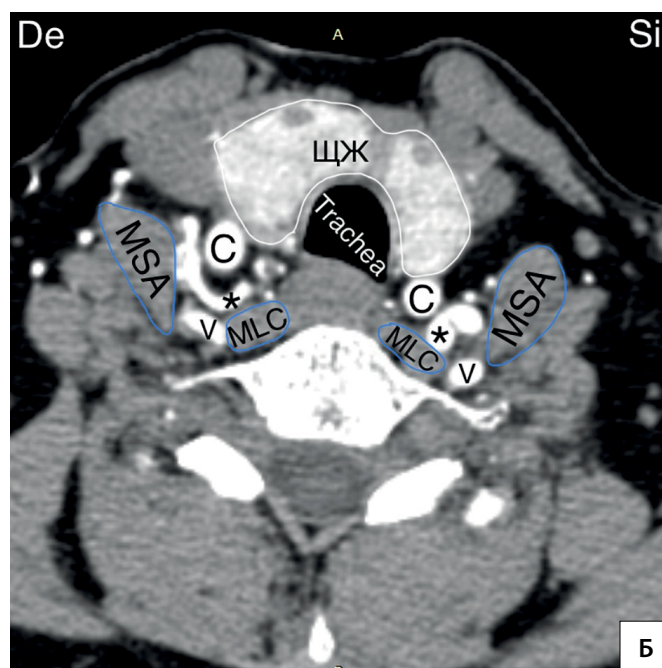
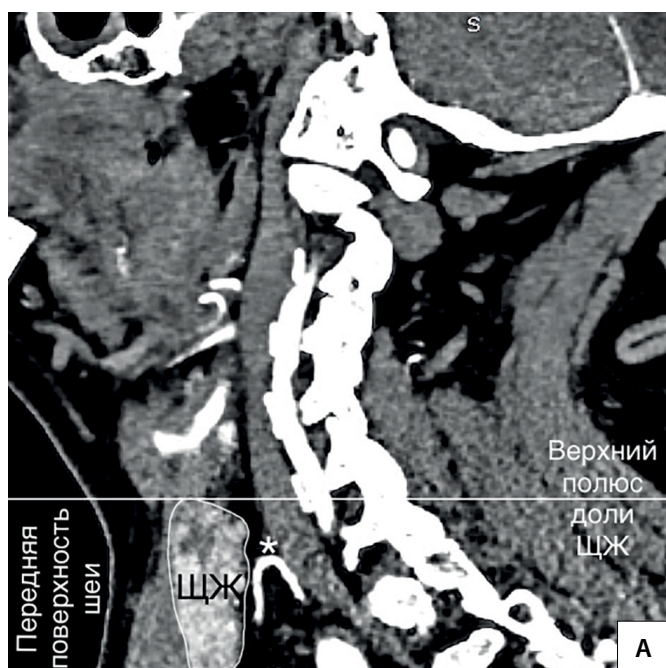


Рисунок 6. Колено НЩА располагается на уровне средней трети доли ЩЖ. А — КТ-ангиограмма (сагиттальный срез); Б — КТ-ангиограмма (горизонтальная плоскость); * — колено НЩА; С — a. carotis communis; V — a. vertebralis; MSA — musculus scalenus anterior; MLC — musculus longus colli; De — dextra; Si — sinistra.

дящей ее части (табл. 4). Две ветви НЩА четко визуализировались в 43 (52,5%) случаях. При этом в 26 (31,7%) наблюдениях ветви имели только нисходящее направление, а в 17 (20,7%) визуализировались как восходящие, так и нисходящие ветви (рис. 9).

Нижняя ларингеальная артерия (arteria laryngea inferior, TA) как обособленная структура НЩА ни в одном случае не определялась.

Таким образом, НЩА являлась наиболее крупной и постоянной артериальной структурой щитошейного ствола (табл. 5), проникающей внутрь пространства,

ограниченного внутренностной фасцией шеи, где позади долей ЩЖ формировала свои первые ветви.

Реберношейный ствол (truncus costocervicalis, TA)

От второго отдела подключичной артерии (участка дистальнее внутреннего края I ребра) во всех наблюдениях отходил реберношейный ствол. В данной работе анатомия и топография ствола подробно не описывались, поскольку его единственная шейная ветвь во всех случаях располагалась кзади от предпозвоночной фасции (V листок по В.Н. Шевкуненко) и кровоснабжала мышцы задних отделов шеи.

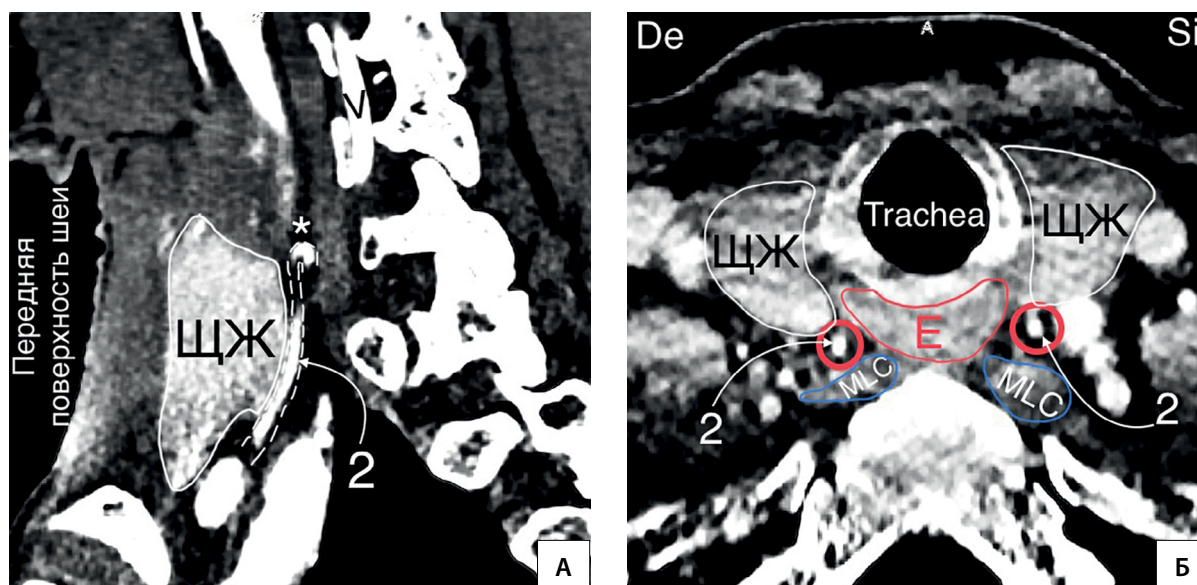


Рисунок 7. Нисходящая часть НЩА. А — КТ-ангиография (сагиттальный срез). Нисходящая ветвь НЩА направляется вниз вдоль задней поверхности доли ЩЖ; Б — КТ-ангиография (горизонтальный срез). Нисходящая часть НЩА располагается в пространстве между ЩЖ, пищеводом и длинной мышцей шеи. 2 — нисходящая часть НЩА; * — колено НЩА; MLC — musculus longus colli; E — esophagus; De — dextra; Si — sinistra.

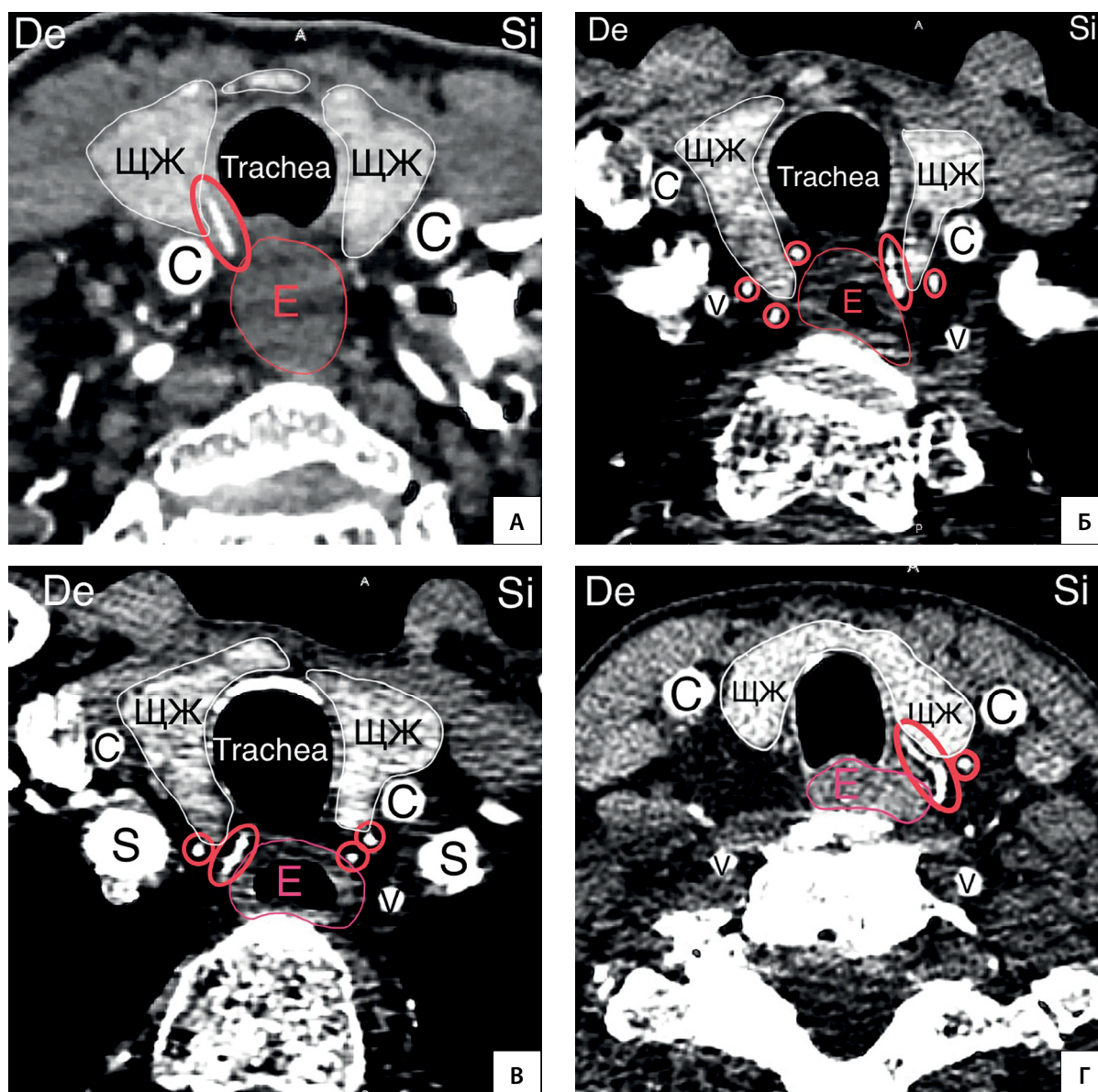


Рисунок 8. Топография ветвей НЩА. А, Б, В, Г — КТ-ангиография (горизонтальный срез). Ветви НЩА располагаются по задней поверхности ЩЖ. Часть ветвей направляются в промежуток между долей ЩЖ и трахеей. С — a. carotis communis; V — a. vertebralis; S — a. subclavia; E — esophagus; De — dextra; Si — sinistra.

Таблица 4. Количество ветвей НЩА первого порядка ветвления

	n	%
Одна ветвь	35	42,7
Две ветви	43	52,5
Три ветви	2	2,4
Ветви не контрастировались (рассыпной тип)	2	2,4
Всего	82*	100

*в 2 случаях НЩА отсутствовала

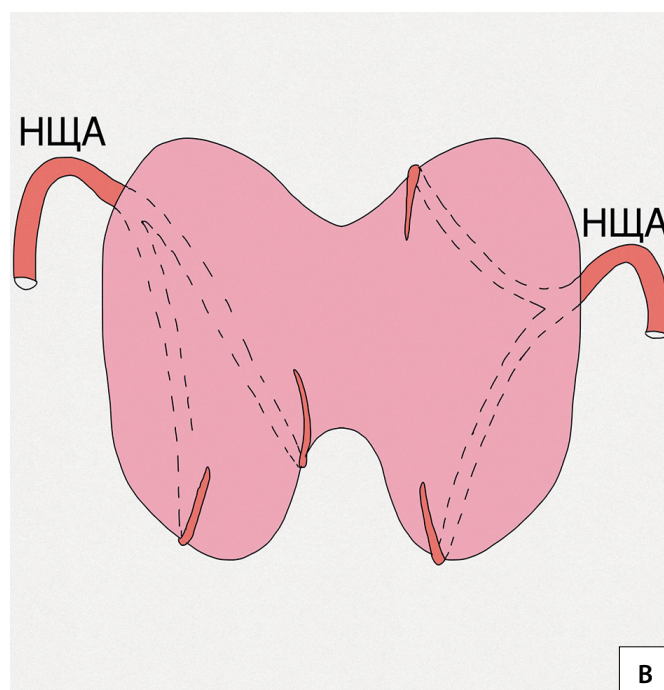
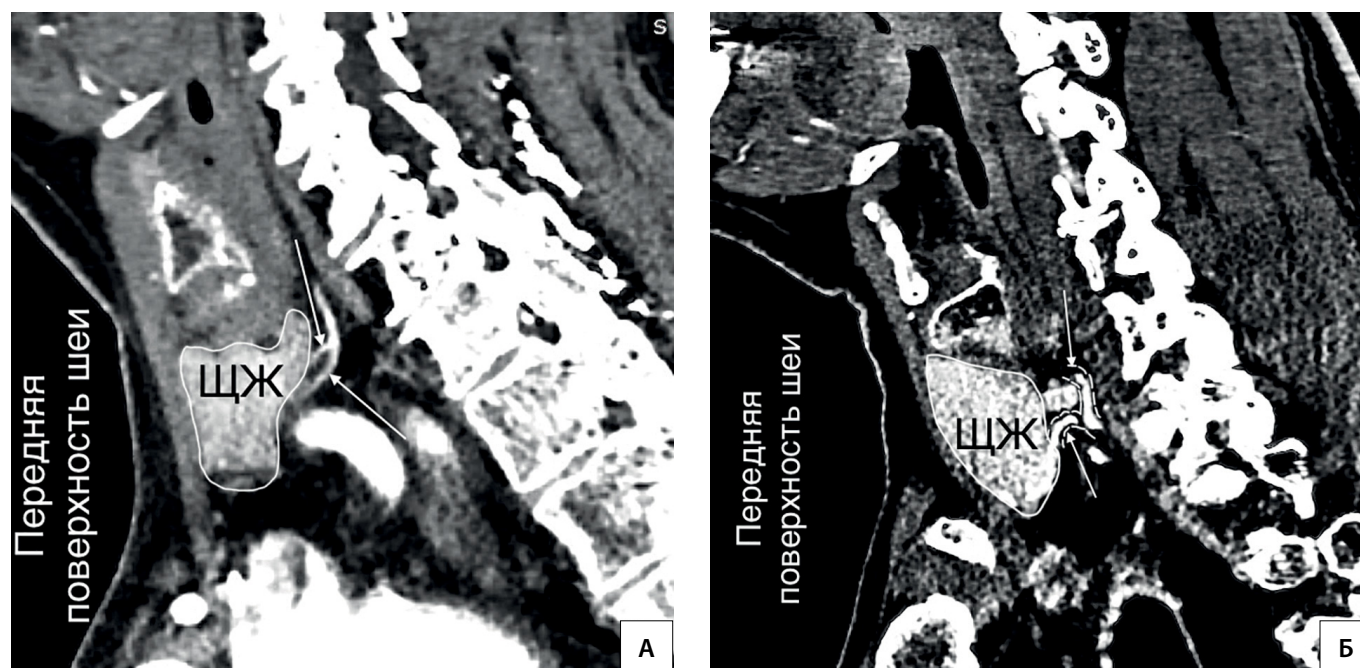


Рисунок 9. НЩА образует две ветви. А — КТ-ангиография (сагиттальный срез). Обе ветви направляются книзу (стрелки); Б — КТ-ангиография (сагиттальный срез). Восходящая и нисходящая ветви НЩА (стрелки); В — схематичный рисунок (вид спереди). Варианты расположения ветвей НЩА.

Таблица 5. Сравнение ветвей щитовидного ствола по их толщине и количеству

	НЩА	Надлопаточная артерия (сравнение с НЩА)	Поверхностная шейная артерия (сравнение с НЩА)	Восходящая шейная артерия (сравнение с НЩА)
Диаметр просвета сосуда, мм	2,1±0,5	1,9±0,8 (p=0,454)	1,2±0,5 (p=0,026)	1,1±0,6 (p=0,001)
Агенезия артерии	2	14 (p=0,002)	28 (p=0,000)	7 (p=0,167)

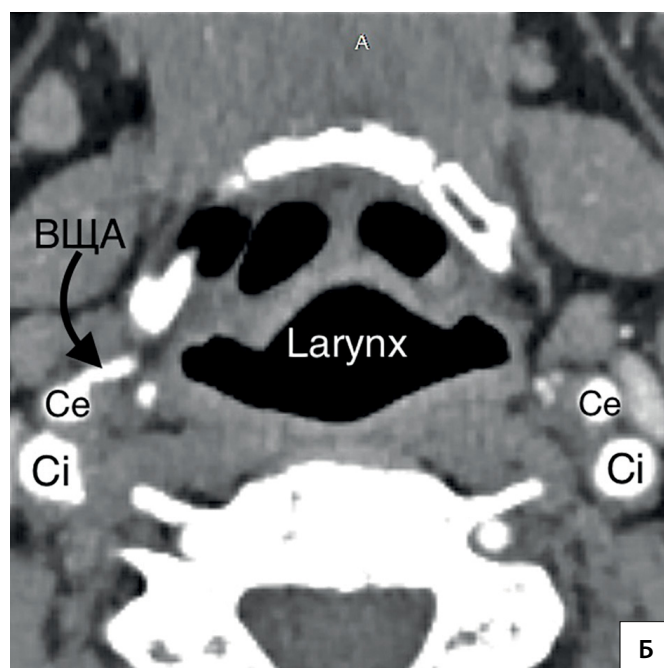
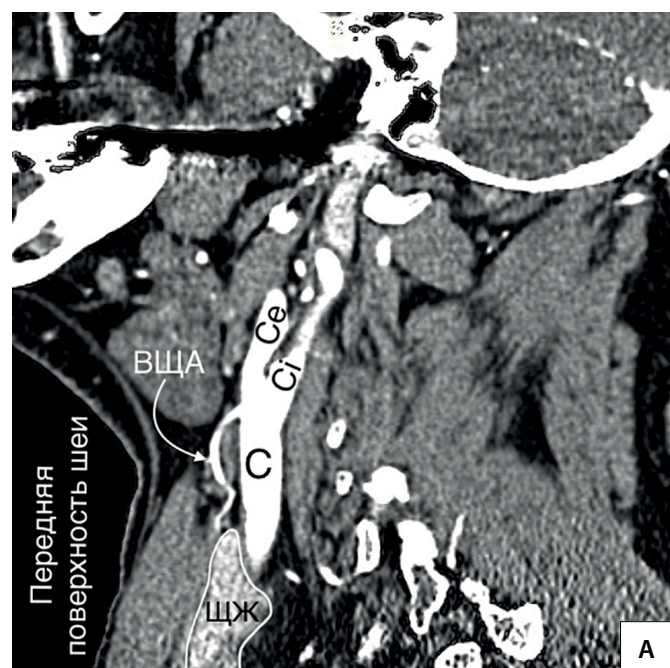


Рисунок 10. Источник ВЩА. А — КТ-ангиография (сагиттальный срез). Источником ВЩА является бифуркация общей сонной артерии; Б — КТ-ангиография (горизонтальный срез). ВЩА берет начало от наружной сонной артерии. С — a. carotis communis; Ce — a. carotis externa; Ci — a. carotis interna.

Общая сонная артерия (arteria carotis communis, TA)

Общая сонная артерия ветвей не образовывала.

В области бифуркации с переходом на внутреннюю сонную артерию в 61 (72,6%) случае отмечалось атеросклеротическое сужение просвета сосуда, которое в среднем составляло 44,8±18,0%.

Шейный участок внутренней сонной артерии ветвей не формировал.

Наружная сонная артерия (arteria carotis externa, TA)

Первой ветвью наружной сонной артерии являлась

верхняя щитовидная артерия (ВЩА). Сосуд был единственной ветвью, начинающейся от наружной сонной артерии ниже подъязычной кости и имевшей нисходящее направление. Все остальные ветви наружной сонной артерии (**язычная, лицевая, затылочная, восходящая глоточная артерии**) располагались выше подъязычной кости и поднимались вверх к органам и тканям головы.

Верхняя щитовидная артерия (arteria thyroidea superior, TA) в 33 (39,3%) случаях являлась ветвью наружной сонной артерии, а в 46 (54,8%) наблюдениях отходила от области бифуркации общей сонной артерии (табл. 6, рис. 10).

Таблица 6. Источник ВЩА

	n	%
Область бифуркации общей сонной артерии	46	54,8
Наружная сонная артерия	33	39,3
Язычная артерия	1	1,2
Источник определить невозможно (начальные отделы облитерированы)	4	4,7
Всего	84	100

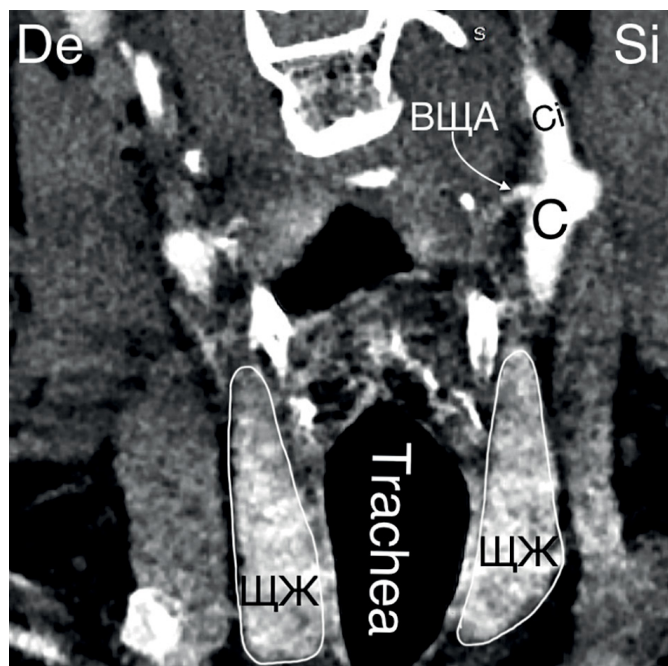


Рисунок 11. Облитерированная левая ВЩА. КТ-ангиография (фронтальный срез). Отмечается «обрыв» контраста. C — a. carotis communis; Ci — a. carotis interna; De — dextra; Si — sinistra.

На 10 (11,9%) сканограммах начальные отделы ВЩА были частично облитерированы (рис. 11).

Толщина ВЩА составила $1,6 \pm 0,7$ мм, что являлось меньше диаметра просвета НЩА ($p=0,032$). При этом длина ВЩА ($3,9 \pm 1,1$ см) была сопоставима с длиной НЩА ($p=0,653$).

В отличие от НЩА ВЩА образовывала множество дополнительных ветвей по пути своего следования к ЩЖ. В 55 (65,5%) наблюдениях отмечена верхняя гортанная артерия (arteria laryngea superior, TA), которая в 2 случаях была крупнее ветви, идущей к ЩЖ. Мышечные ветви ВЩА отчетливо контрастировались на 7 (8,3%) сканограммах.

В 53 (63,1%) случаях основной железистой ветвью ВЩА (интенсивно контрастировалась вплоть до ветвей 2–3 порядка) являлась переднеперешеечная ветвь, направлявшаяся по передней поверхности верхнего полюса доли в сторону перешейка. Менее крупные боковые ветви определялись в 23 (27,4%) наблюдениях. Лишь в 4 (4,8%) случаях контрастировались мелкие ветви, располагающиеся по задней поверхности верхнего полюса ЩЖ (табл. 7, рис. 12).

Таким образом, ВЩА, так же как НЩА, проникала в пространство, ограниченное внутренностной фасцией шеи, и формировала в нем интрамуральные ветви. Однако ветви ВЩА, в отличие от НЩА, располагались по переднебоковой поверхности ЩЖ и имели меньший диаметр, а в ряде случаев были облитерированы.

АНОМАЛИИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА

Непарная щитовидная артерия (arteria thyroidea imma, TA; artery of Neubauer, артерия Нойбауэра) кон-

трастировалась в 2 (4,8%) случаях. Источником артерий являлся брахиоцефальный ствол (рис. 13).

Агенезия нижней щитовидной артерии

В 2 (2,4%) наблюдениях НЩА отсутствовала (по одной справа и слева), а ВЩА с той же стороны была крупнее (рис. 14).

Аберрантная правая подключичная артерия (arteria lusoria, загадочная артерия)

У 1 (2,4%) пациента выявлена аберрантная правая подключичная артерия. В данном случае правый щитошейный ствол начинался совместно с внутренней грудной артерией, а правая НЩА являлась первой ветвью щитошейного ствола.

Средостенные ветви нижней щитовидной артерии

На 2 (2,4%) сканограммах нисходящая ветвь НЩА имела значительную длину и достигала дуги аорты (рисунок 15).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая значимость результатов.

Сопоставление с другими результатами

Артериальное кровоснабжение внутренних органов шеи обеспечивается нижней, верхней и непарной щитовидными артериями

В работе проведен анализ всех контрастированных артериальных структур, расположенных на шее (минимальное разрешение КТ-сканера составило $0,35 \pm 0,05$ мм). Факт кровоснабжения органа определялся анатомической близостью и наличием интрамуральных ветвлений сосуда.

Первой ветвью подключичной артерии является позвоночная артерия, короткий предпозвоночный участок которой локализуется в глубоких мышечных слоях шеи вне внутренностной фасции. Второй (позвоночный) отдел сосуда находится в отверстиях поперечных отростков VI–II шейных позвонков. Оба участка крупных ветвей на шее не образуют [10, 11, 13].

Внутренняя грудная артерия направляется от подключичной артерии вертикально вниз в грудную клетку и анатомической близости с внутренними органами шеи, так же, как и позвоночная артерия, не имеет [14, 15]. Однако, согласно международной анатомической классификации, сосуд формирует дополнительные ветви к тканям переднего средостения, тимусу и даже ЩЖ [11, 16]. По данным нашего исследования, единственными артериальными ветвями, которые «связывают» внутренние органы шеи со средостением, являются непарная щитовидная артерия (4,8%) и средостенные ветви НЩА (2,4%) [17, 18].

В настоящей работе установлено, что все ветви щитошейного ствола (кроме НЩА) проецируются вне внутренностной фасции шеи и кровоснабжают поверхностные мышцы и ткани шеи. Эта особенность позволяет

Таблица 7. Железистые ветви ВЩА

	n	%
Передне-перешеечная ветвь (ramus glandularis anterior, TA)	53	63,1
Латеральные ветви (ramus glandularis lateralis, TA)	23	27,4
Задние ветви (ramus glandularis posterior, TA)	4	4,8

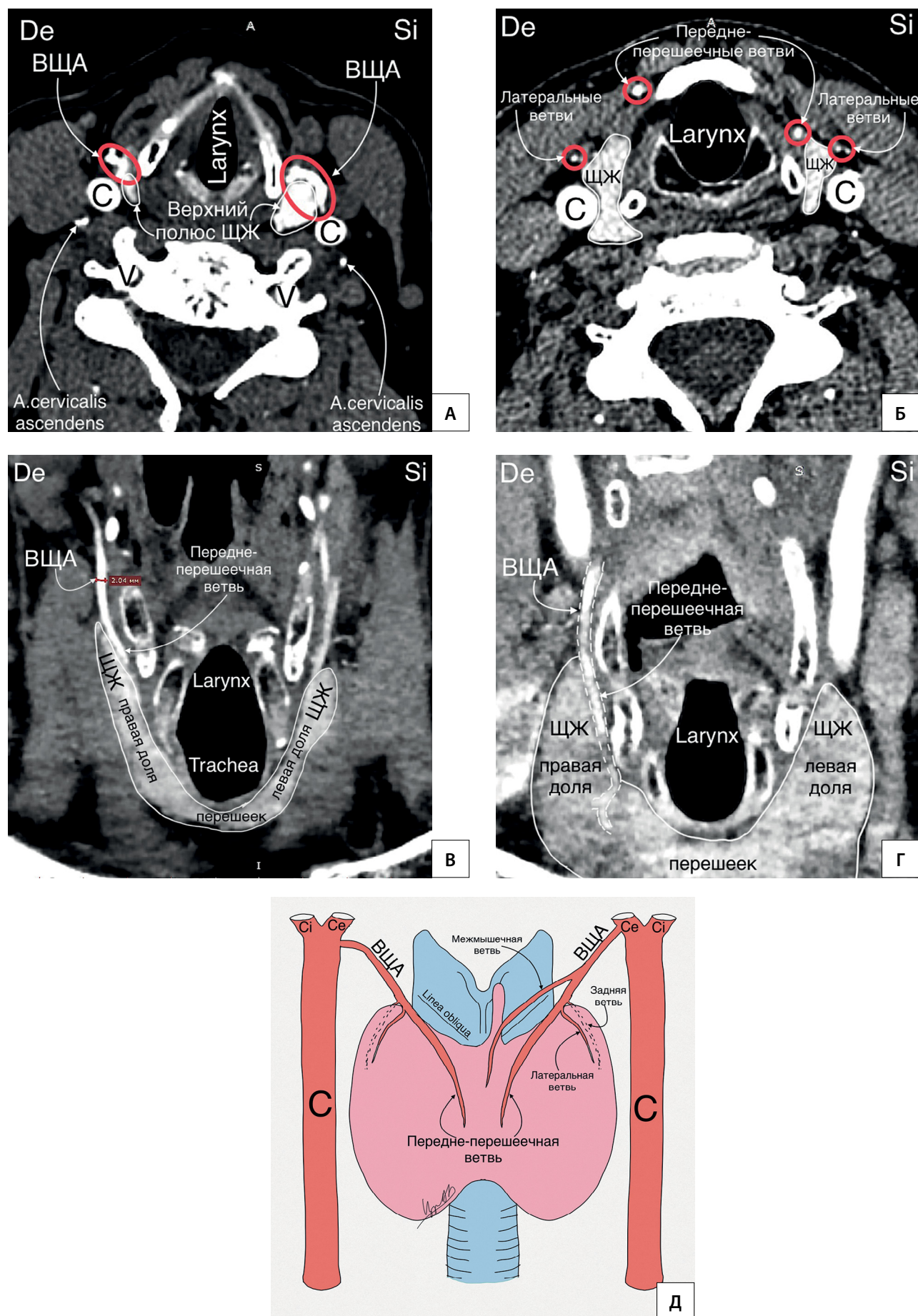


Рисунок 12. Расположение железистых ветвей ВЩА. А — КТ-ангиография (горизонтальный срез на уровне верхних полюсов ЩЖ); Б — КТ-ангиография (горизонтальный срез несколько ниже рисунка А); В, Г — КТ-ангиография (фронтальный срез на уровне перешейка ЩЖ); Д — схематичный рисунок. Передне-перешеечная железистая ветвь является самой постоянной и крупной железистой ветвью ВЩА. Linea obliqua (TA) — косая линия щитовидного хряща — место крепления предщитовидных мышц; С — a. carotis communis; Се — a. carotis externa, Си — a. carotis interna; V — a. vertebralis; De — dextra, Si — sinistra.

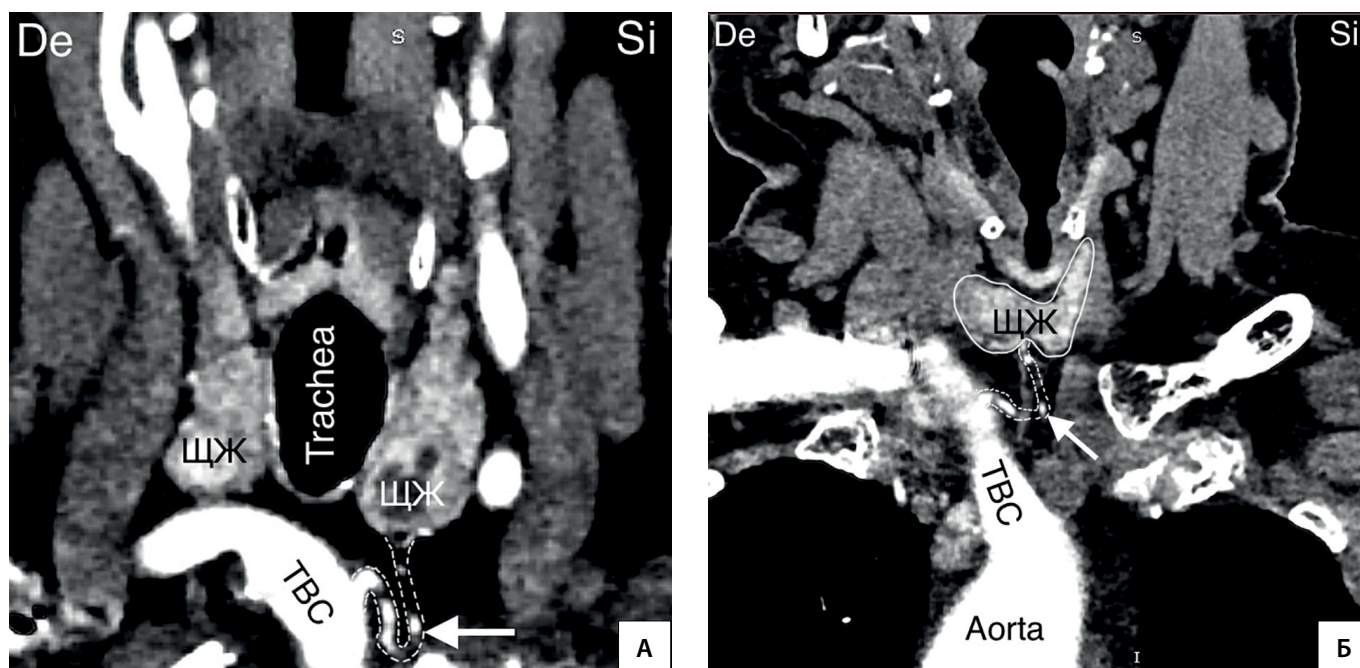


Рисунок 13. Непарная щитовидная артерия (указана стрелкой). А, Б — КТ-ангиография (фронтальный срез). TBC — truncus brachiocephalicus; De — dextra; Si — sinistra.

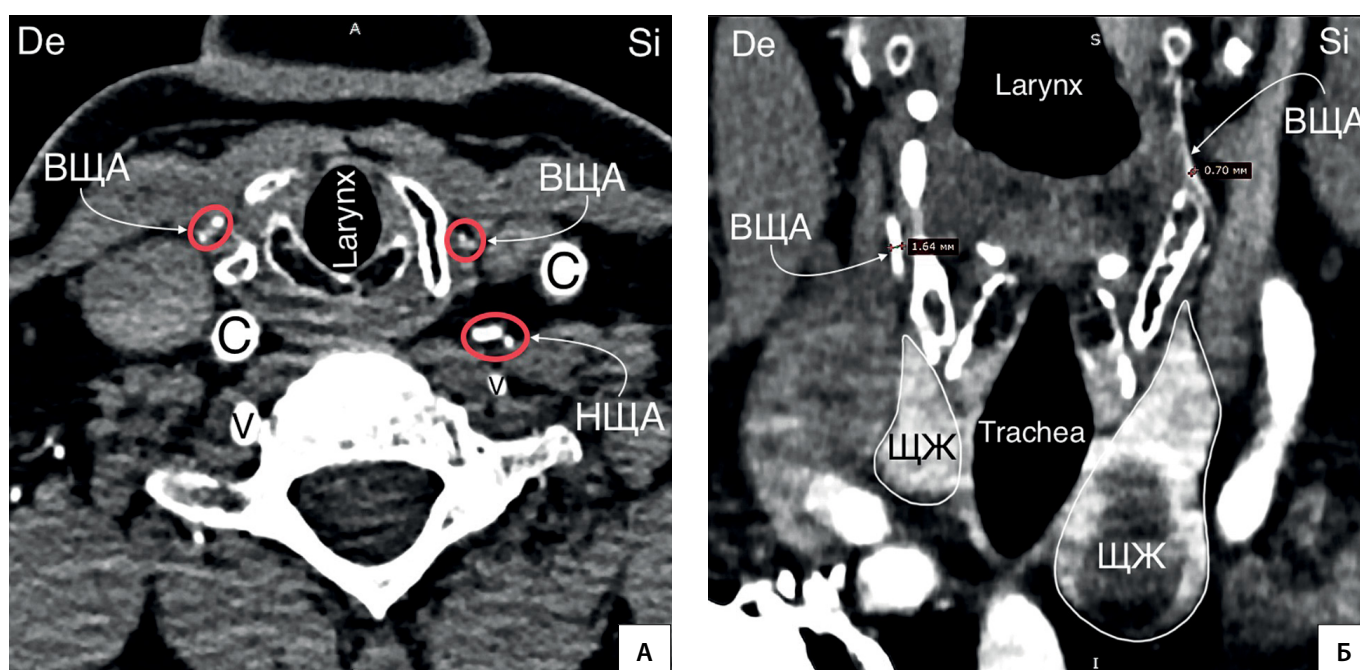


Рисунок 14. Агенезия правой НЩА. А — КТ-ангиография (горизонтальный срез). Правая НЩА не контрастируется. Правая ВЩА крупнее левой ВЩА. Б — КТ-ангиография (фронтальный срез). Правая ВЩА (1,6 мм) крупнее левой (0,7 мм). С — a. carotis communis; V — a. vertebralis; De — dextra; Si — sinistra.

формировать на их основе лоскут кожи на питающей ножке [19–21]. Кроме того, в нашем исследовании отмечено, что НЩА являлась основной ветвью щитошейного ствола (имеет больший диаметр и является более постоянной его ветвью).

Реберношейный ствол имеет одну шейную ветвь — arteria cervicalis profunda (TA), которая проникает только в задние мышцы шеи, формируя к ним rami dorsales, а к позвоночнику — rami spinales (располагаются кзади от предпозвоночной фасции) [11, 16, 21, 22].

Общая и внутренняя сонные артерии ветвей на шеи не образуют [11, 16].

Единственной ветвью наружной сонной артерии, располагающейся ниже подъязычной кости, является ВЩА. Артерия имеет нисходящий ход и формирует ветви

к гортани, ЩЖ, окружающим мышцам. Остальные ветви наружной сонной артерии направляются вверх и кровоснабжают органы и ткани головы [11, 16].

Таким образом, только НЩА и ВЩА проникают в пространство, окруженное внутренностной фасцией, кровоснабжая ЩЖ, ОЩЖ, гортань, шейные участки трахеи и пищевода.

Нижняя щитовидная артерия является доминантным сосудом, обеспечивающим кровоснабжение внутренних органов шеи

Еще в 1901 Д. Берри утверждал, что при токсических зобах перевязка ВЩА незначительно уменьшает кровоснабжение и объем органа [23]. Другие авторы при морфоме-

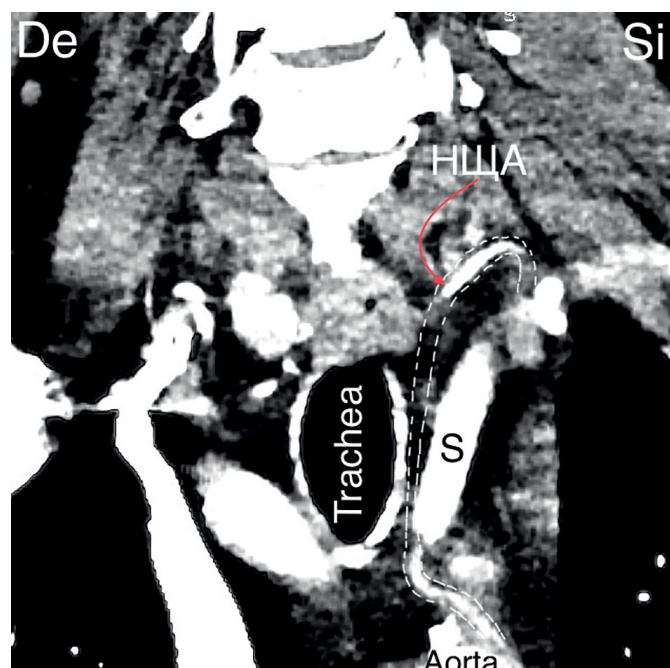


Рисунок 15. Нисходящая часть НЩА достигает дуги аорты. КТ-ангиография (фронтальный срез). S — a. subclavia.

трических измерениях также отметили, что НЩА часто крупнее ВЩА [24]. В настоящем исследовании мы пришли к подобному заключению: НЩА имеет больший просвет по сравнению с ВЩА ($p=0,032$, t-критерий) при сопоставимой длине сосудов ($p=0,653$, t-критерий).

Распространенность в общей популяции атеросклероза каротидных артерий составляет 55% у мужчин и 46% у женщин [25]. Сужение просвета сонных артерий на 25% выявлено у 28% мужчин в возрасте 55–64 лет [26], тогда как поражение атеросклерозом подключичной артерии происходит реже [27].

В нашей работе отмечена та же тенденция: атеросклероз чаще диагностировался в общей сонной артерии, нежели в подключичной артерии ($p=0,00001$, хи-квадрат),

в которой и степень стеноза была выше ($p=0,04$, t-критерий). Область каротидной бифуркации является основным местом атеросклеротического поражения [27]. Именно поражением бифуркации (основной источник ВЩА) можно объяснить облитерацию ветвей ВЩА [28].

Благодаря прогрессу иммунологии и хирургии стала возможна трансплантация практически всех жизненно важных органов. Несмотря на это, трахея относится к тем немногочисленным органам, которые все еще не подлежат замене в широкой медицинской практике. Основная проблема, с которой сталкиваются трансплантологи, это нарушение кровоснабжения органа. Однако в ряде случаев пересадка тиреоидального комплекса с восстановлением кровоснабжения за счет НЩА приводит к успеху [29, 30]. Этот факт дополнительно подтверждает значимую роль НЩА в кровоснабжении внутренних органов шеи.

Таким образом, доминантным источником кровоснабжения внутренних органов шеи является НЩА, отличающаяся большим диаметром просвета и отсутствием участков облитерации, появившихся с возрастом на фоне атеросклероза.

Околощитовидные железы расположены по ходу ветвей нижней щитовидной артерии

В международной анатомической классификации (Terminologia Anatomica, 1998 год) железистые ветви ВЩА представлены *rami glandularis anterior, lateralis et posterior* [16]. По данным клинических исследований, доминантными из них являются передние или переднемедиальные ветви [28, 31]. Подобная закономерность отмечена и в нашей работе: в 63,1% случаев контрастировались крупные переднеперешеечные ветви — прямое продолжение ВЩА. В 27,4% наблюдениях сосуд имел латеральные ветви и только в 4,8% случаях присутствовали мелкие задние ветви.

Таким образом, основные ветви ВЩА располагаются преимущественно по передневерхней поверхности доли ЩЖ, которая не является типичной зоной локализации ОЩЖ (рис. 16).

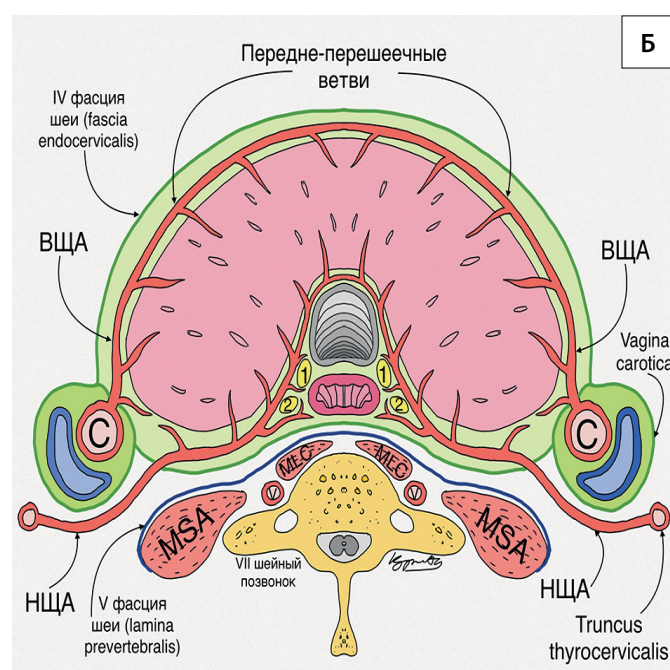
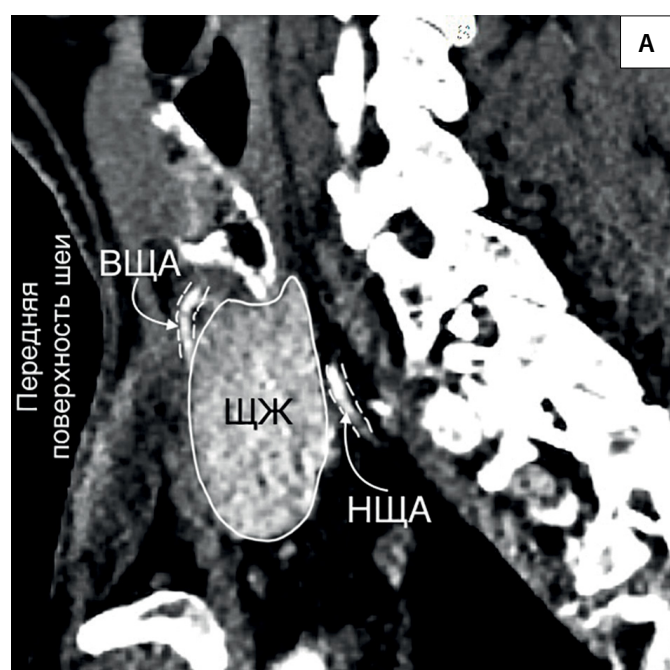


Рисунок 16. Топография ветвей ВЩА и НЩА. А — КТ-ангиография шеи (сагиттальный срез). Б — схематичный рисунок. 1, 2 — ОЩЖ; С — a. carotis communis; V — a. vertebralis; MSA — musculus scalenus anterior; MLC — musculus longus colli.

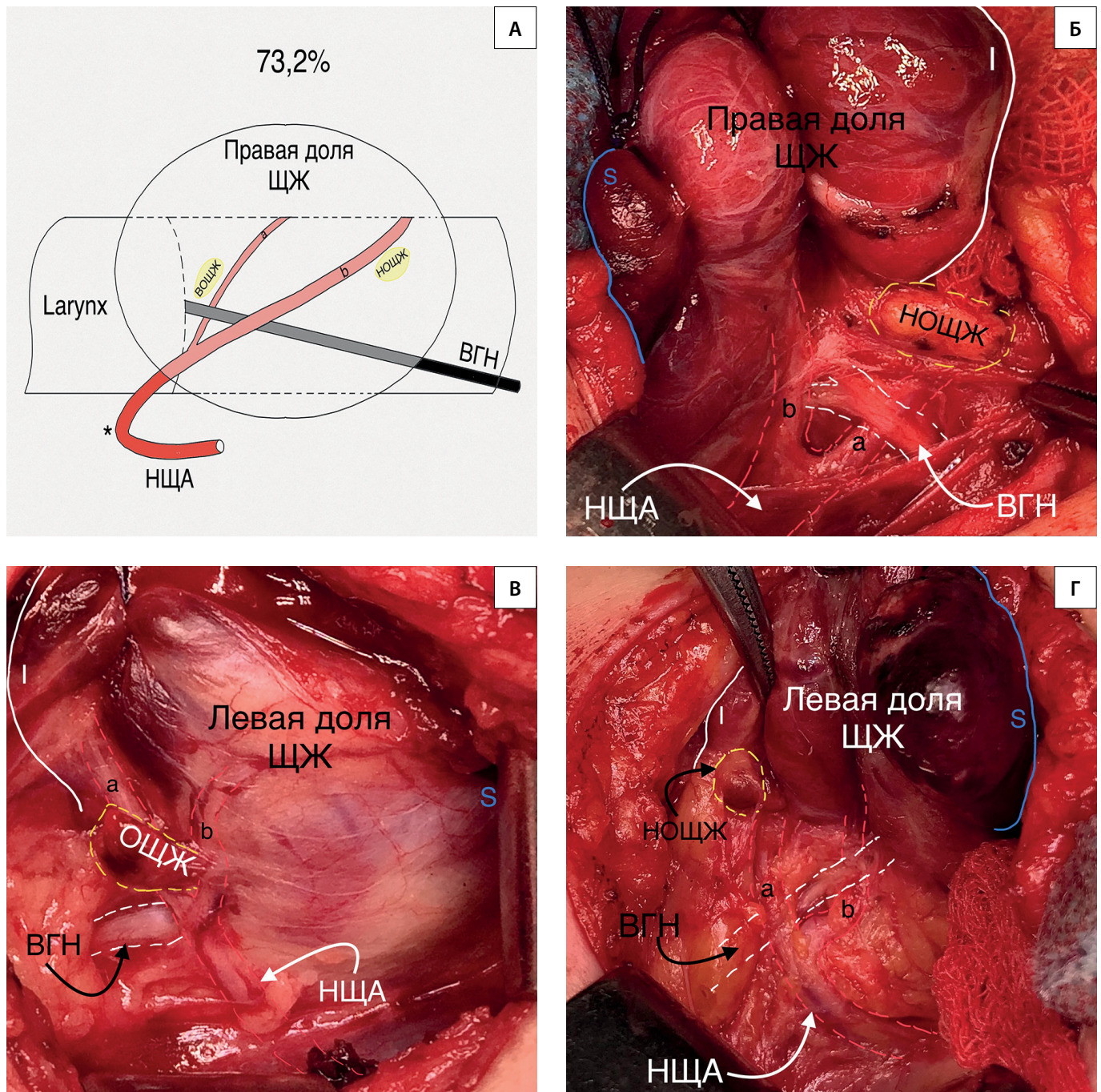


Рисунок 17. Х-образный перекрест между НЩА и возвратным гортанным нервом. А — симуляционная модель (доля ЩЖ не мобилизована, вид сбоку). Б, В, Г — интраоперационные находки (доля ЩЖ мобилизована и оттянута кпереди). Здесь и на рис. 18, 19: ВОЩЖ — верхняя ОЩЖ; НОЩЖ — нижняя ОЩЖ. а, b — ветви НЩА; S — superior — верхний полюс ЩЖ; I — inferior — нижний полюс ЩЖ

Напротив, ветви НЩА располагаются по задней поверхности ЩЖ, где формируют «ворота» органа [23]. Указанное место является типичной зоной локализации как верхних, так и нижних ОЩЖ. Ранее проведенное нами анатомическое исследование подтверждает данный факт (в 72% случаев ОЩЖ располагаются непосредственно на ветвях НЩА) [32]. Поэтому лигирование основного ствола НЩА сопряжено с высоким риском развития послеоперационного гипопаратиреоза [33, 34].

Перекрест нижней щитовидной артерии с возвратным гортанным нервом

Возвратный гортанный нерв, несмотря на разнообразие экстраларингеальных ветвлений, имеет постоянную локализацию и направление (находится в трахеопище-

водной борозде и имеет восходящее направление) [7, 35]. Однако НЩА отличается вариативностью своей топографии.

По данным нашего исследования, в большинстве (73,2%) случаев колено НЩА находилось на уровне верхней трети доли ЩЖ или выше. От колена сосуд направлялся вниз (нисходящий участок) по задней поверхности доли навстречу возвратному гортанному нерву, образуя с ним *Х-образный перекрест* (рис. 17).

В 23,2% случаев при КТ-ангиографии колено НЩА определялось на уровне средней трети доли ЩЖ, а нисходящая часть сосуда имела более горизонтальное расположение. Таким образом, в данном варианте артерия проецируется на возвратный гортанный нерв практиче-

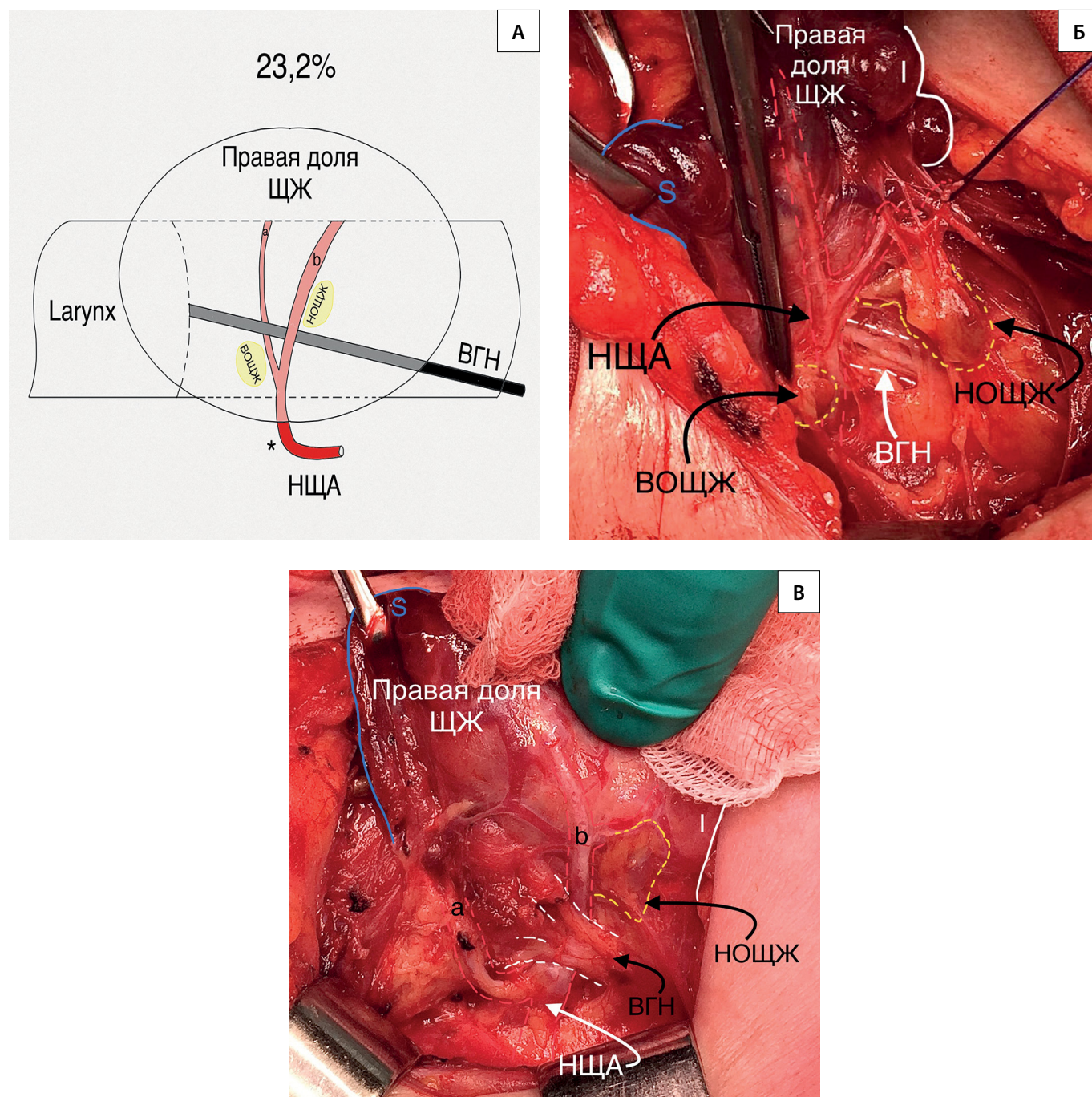


Рисунок 18. Крестообразный перекрест между НЩА и возвратным гортанным нервом. А — симуляционная модель (доля ЩЖ не мобилизована, вид сбоку). Б, Б' — интраоперационные находки (доля ЩЖ мобилизована и оттянута кпереди).

ски под прямым углом, а интраоперационно мы наблюдали крестообразный перекрест (рис. 18).

В 3,6% наблюдений колено НЩА не было выражено, а сосуд имел восходящее направление практически параллельно ходу возвратного гортанного нерва (рис. 19).

Развитие щитовидной железы из двух зачатков определяет кровоснабжение органа из двух артериальных бассейнов

В экспериментальной работе убедительно показано влияние глоточных артериальных дуг на развитие и миграцию зачатка ЩЖ, что указывает на существование глубоких филогенетических и онтогенетических связей между данными структурами [36]. Поэтому кровоснаб-

жение ЩЖ из разных источников может служить дополнительным напоминанием о происхождении органа из разных зачатков.

Первый (медиальный) зачаток ЩЖ у человека формируется на 16–17-й день эмбрионального развития из энтодермы корня языка. Далее срединная почка мигрирует вертикально вниз вдоль вентральных аорт (общей и наружной сонных артерий) и к 45–50-му дню оказывается в конечном своем положении — кпереди от трахеи [37, 38]. По предположению одного из авторов, именно ВЩА является первичным сосудом, возникающим у примитивной ЩЖ и повторяющим нисходящий путь ее миграции [23]. Кроме того, источниками ВЩА являются наружная или общая сонные артерии, что также определяется эмбриологическим движением

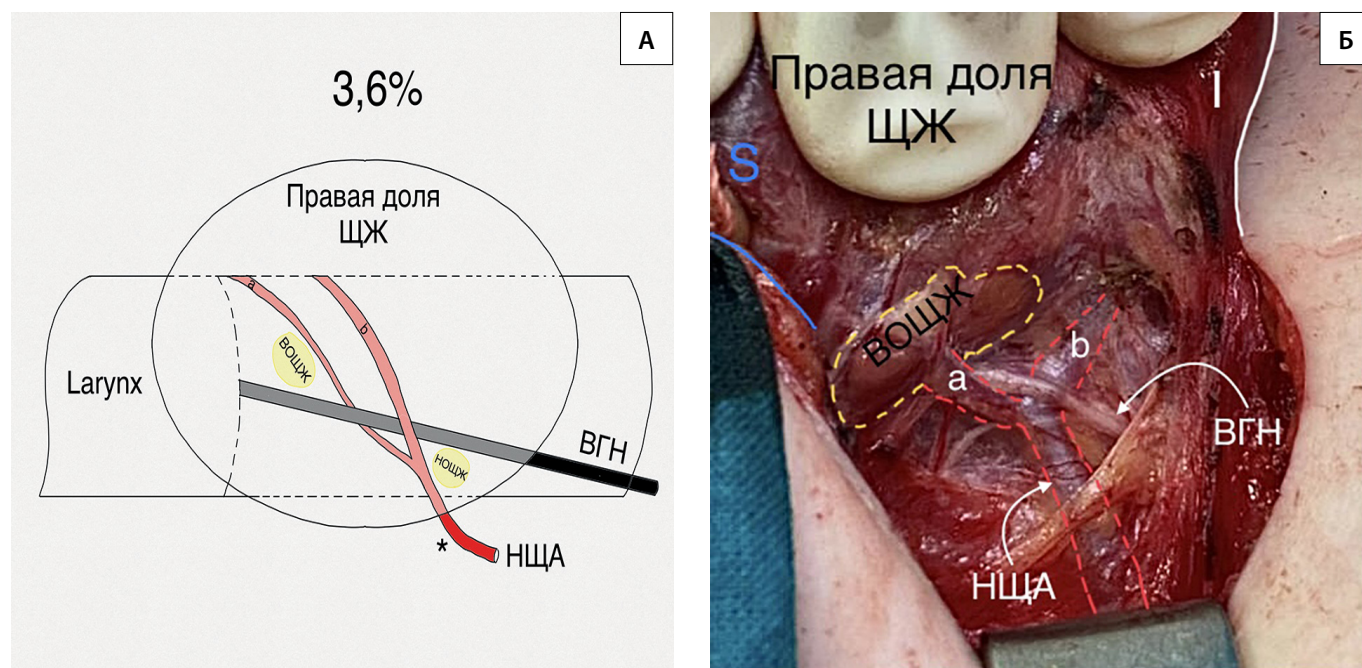


Рисунок 19. Нервно-артериальный перекрест при восходящем направлении НЩА. А — симуляционная модель (доля ЩЖ не мобилизована, вид сбоку). Б — интраоперационные находки (доля ЩЖ мобилизована и оттянута кпереди).

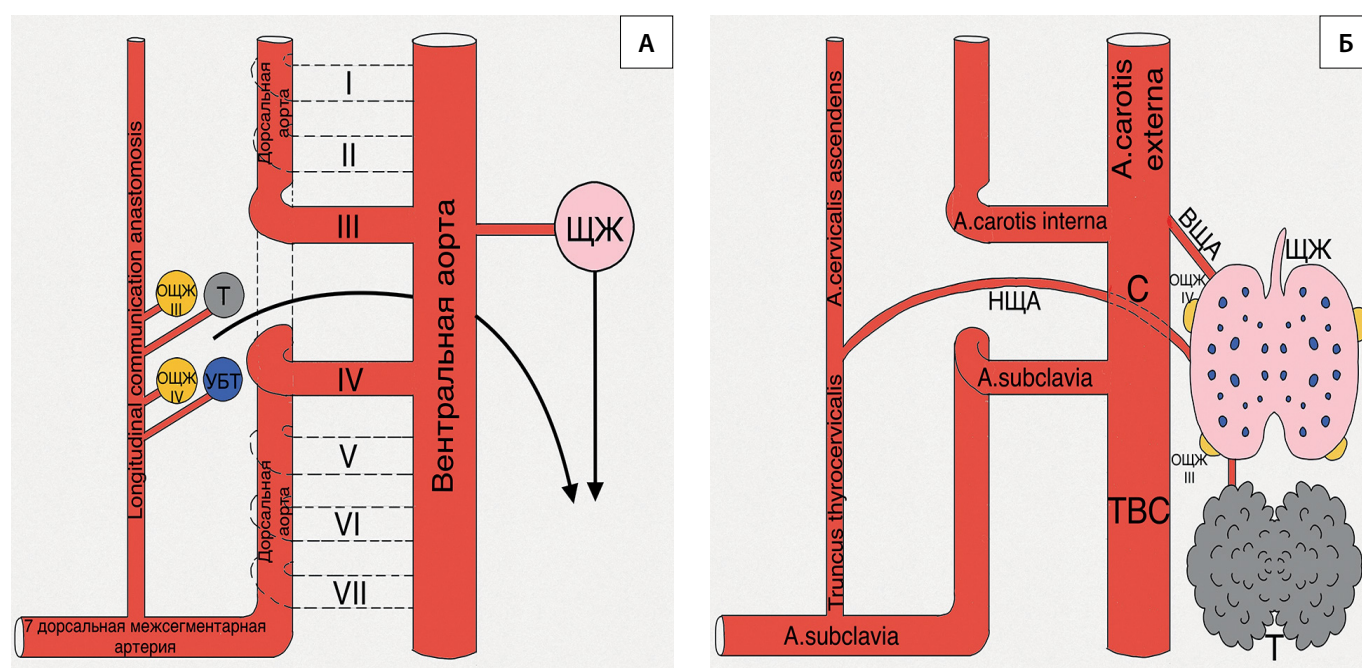


Рисунок 20. Схематичный рисунок эмбриогенеза ЩЖ, ОЩЖ и сосудистых структур человека (правая половина тела). А — зачатки ЩЖ, ОЩЖ, тимуса, сосудистой системы. Б — окончательное положение органов у взрослого человека. ВЩА повторяют движение медиального зачатка ЩЖ (прямая стрелка). НЩА повторяют движение латерального зачатка ЩЖ (дугообразная стрелка). I–VII — глоточные артериальные дуги. Longitudinal communication anastomosis — эмбриональный продольный сосудистый анастомоз шеи, из которого формируется щитовидный ствол и восходящая шейная артерия [39, 40]. Т — тимус; УБТ — ульtimoбранхиальные тельца; ТВС — truncus brachiocephalicus; С — a. carotis communis.

медиального зачатка вдоль вентральных (передних) аорт [28] (рис. 20).

Второй (латеральный) зачаток ЩЖ (ульtimoбранхиальные тельца) формируется из клеток нервного гребня IV жаберного кармана только на 35–42-й день развития. Направляясь кпереди, ульtimoбранхиальные тельца на 60-й день сливаются с медиальным зачатком ЩЖ, образуя по задней поверхности органа бугорок Цукеркандля [37, 38]. Таким образом, «витие-

ватый» ход НЩА (нисходяще-восходящий, позади общей сонной артерии, формирование ветвей позади доли ЩЖ) и ее отсутствие в 1–6% случаев можно объяснить сложной миграцией латеральных структур ЩЖ [23, 24, 39–42].

Кроме того, ОЩЖ, развиваясь из III и IV глоточных карманов, мигрируют совместно с медиальным зачатком ЩЖ [8, 37, 38]. Поэтому с эмбриологической точки зрения основным питающим сосудом ОЩЖ также является НЩА.

Репрезентативность выборок.**Ограничение исследований.**

83,3% исследуемых — пациенты сосудистого и неврологического отделений, обследованные по поводу атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. В связи с этим распространенность атеросклероза в представленной выборке выше по сравнению с общей популяцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Артериальное кровоснабжение внутренних органов шеи обеспечивают ВЩА, НЩА, непарная щитовидная артерия.
2. НЩА является доминантным сосудом, обеспечивающим кровоснабжение внутренних органов шеи (НЩА крупнее ВЩА, реже подвержена атеросклеротическому поражению).
3. Железистые ветви ВЩА располагаются преимущественно по переднейбоковой поверхности доли ЩЖ.
4. НЩА формирует ветви по задней поверхности доли ЩЖ и с топографической точки зрения является основным источником кровоснабжения ОЩЖ.

5. В большинстве случаев НЩА имеет нисходящий ход, направляясь по задней поверхности доли ЩЖ и формируя с возвратным гортанным нервом Х-образный перекрест.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение и интерпретацию результатов. Все авторы участвовали в написании статьи или внесли в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Эндокринная хирургия: руководство для врачей / Под ред. Харнаса С.С. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Endokrinnaya khirurgiya: rukovodstvo dlya vrachei. Ed. by Kharnas S.S. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
2. Thyroid-info.ru. [Интернет]. История изучения щитовидной железы. [Thyroid-info.ru. [Internet]. Istoriya izucheniia shchitovidnoi zhelezy (In Russ.)]. Доступно по: <https://thyroid-info.ru/about/istoriya-izucheniya-shchitovidnoy-zhelezy>. Ссылка активна на 17.08.22.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 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>
4. Бондаренко В.О. Возвратный гортанный нерв в хирургии щитовидной и паращитовидной желез. — М.: Атлас; 2006. [Bondarenko VO. Vozvratnyy gortannyy nerv v khirurgii shchitovidnoy i parashchitovidnoy zhelez. Moscow: Atlas; 2006. (In Russ.)].
5. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(6):S1-S37. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599813487301>
6. Noussios G, Chatzis I, Konstantinidis S, et al. The Anatomical Relationship of Inferior Thyroid Artery and Recurrent Laryngeal Nerve: A Review of the Literature and Its Clinical Importance. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):640-646. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4296>
7. Куприн А.А., Малуя В.Ю., Бритвин Т.А., Абуладзе И.О. Экстраларингеальные варианты возвратного гортанного нерва. Серия наблюдений на аутопсийном материале // Эндокринная хирургия. — 2020. — Т. 14. — №4. — С. 4-18. [Kuprin AA, Maluya VY, Britvin TA, Abuladze IO. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve. Autopsy case series. *Endocrine surgery*. 2020;14(4):4-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12706>
8. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // Эндокринная хирургия. — 2018. — Т. 12. — №4. — С. 178-187. [Mokrysheva NG, Krupinova YA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocrine surgery*. 2018;12(4):178-187. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>
9. Zhu J, Tian W, Xu Z, et al. Expert consensus statement on parathyroid protection in thyroidectomy. *Ann Transl Med*. 2015;3(16):230. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.20>
10. Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Учебник для студентов медицинских вузов. 5-е издание. — М.: МИА; 2013. [Ostroverkhov GE, Bomash YuM, Lubotskiy DN. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. 5 izdaniye. Moscow: MIA; 2013. (In Russ.)].
11. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. Учебник для студентов медицинских вузов. 12-е издание. — СПб: СПбМАПО; 2006. [Prives MG, Lysenkov NK, Bushkovich VI. Anatomija cheloveka. Uchebnik dlja studentov medicinskih vuzov. 12 izdanie. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2006. (In Russ.)].
12. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Карпатский И.В. Хирургическая анатомия капсулы и фасциального влагалища щитовидной железы // Медицина: теория и практика. — 2017. — Т.2. — №4. — С. 10-18. [Romanchishen AF, Gostimskiy AV, Karpatskiy IV. Khirurgicheskaya anatomiya kapsuly i fastsial'nogo vlagalishcha shchitovidnoy zhelezy. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2017;2(4):10-18. (In Russ.)].
13. Magklara E-P, Pantelia E-T, Solia E, et al. Vertebral artery variations revised: origin, course, branches and embryonic development. *Folia Morphologica*. 2021;80(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.5603/fm.a2020.0022>
14. Shahoud JS, Kerndt CC, Burns B. Anatomy, Thorax, Internal Mammary (Internal Thoracic) Arteries. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jul 26.
15. Paliouras D, Rallis T, Gogakos AS, et al. Surgical anatomy of the internal thoracic arteries and their branching pattern: a cadaveric study. *Ann Transl Med*. 2015;3(15):212. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.03>
16. Terminologia Anatomica [Internet]. Available at: <https://ifaa.unifr.ch/> Accessed 17.08.22.
17. Bergman RA, Afifi AK, Miyauchi R. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation. Anatomy Atlases: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Head, Neck, and Thorax. Thyroidea Ima (of Neubauer) Artery [Internet]. Available at: <https://anatomyatlases.org>. Accessed 17.08.22.
18. Esen K, Ozgur A, Balci Y, et al. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography. *Jpn J Radiol*. 2018;36(2):96-102. doi: <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0710-3>
19. Singh R. Variations in the origin and course of the suprascapular artery: case report and literature review. *J Vasc Bras*. 2018;17(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008117>
20. Ogawa R, Murakami M, Vinh VQ, Hyakusaku H. Clinical and Anatomical Study of Superficial Cervical Artery Flaps: Retrospective Study of Reconstructions with 41 Flaps and the Feasibility of Harvesting Them as Perforator Flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000220880.28359.86>

21. Arslan M, Acar HI, Comert A, Tubbs RS. The cervical arteries: an anatomical study with application to avoiding nerve root and spinal cord blood supply. *Turk Neurosurg.* 2017;118(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.19469-16.1>
22. Alabduladhem TO, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Costocervical Trunk Arteries. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jan.
23. Rogers L. The Thyroid arteries considered in relation to their Surgical importance. *J Anat.* 1929;64(1):50-61.
24. Roshan S, Pandey N, Bhivate V, et al. Morphometric study of inferior thyroid artery in cadavers. *Int J Anat Res.* 2015;3(4):1726-1731. doi: <https://doi.org/10.16965/ijar.2015.328>
25. Johnsen SL, Kiserud T. Morphometric study of inferior thyroid artery in cadavers. *Nor Epidemiol.* 2009;19(1):1726-1731. doi: <https://doi.org/10.5324/nje.v19i1.10>
26. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска // *Системные гипертензии.* — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 37-42. [Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Sistemic hypertension.* 2014;11(4):37-42. (In Russ.)].
27. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю., и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий [Электронный ресурс]. — М.: Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; 2013. — 72 с. [Bokeria LA, Pokrovskii AV, Sokurenko Glu, et al. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu patsientov s zabolevaniyami brakhiosefal'nykh arterii [Internet]. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo angiologov i sosudistikh khirurgov; 2013. 72 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013recommendations_brachiocephalic.pdf. Ссылка активна на 03.04.2015.
28. Ozgur Z, Govsa F, Celik S, et al. Clinically relevant variations of the superior thyroid artery: an anatomic guide for surgical neck dissection. *Surg Radiol Anat.* 2009;31(3):151-159. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-008-0405-7>
29. Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Пищик В.Г. Аллотрансплантация трахеи в клинике и эксперименте // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* — 2009. — Т. 168. — №1. — С. 108-111. [Levashev YuN, Yablonskiy PK, Pishchik VG. Trachea allotransplantation in the clinic and experiment. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2009;168(1):108-111. (In Russ.)].
30. Паршин В.Д., Ляндуп А.В., Тарабрин Е.А., Паршин В.В. Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2018. — Т. 19. — №11. — С. 11-19. [Parshin VD, Lyundup AV, Tarabrin EA, Parshin VV. Long-term outcomes of tracheal transplantation: success and unsolved problems. *Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova.* 2018;19(11):11-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201811111>
31. Gupta P, Bhalla AS, Thulkar S, et al. Variations in superior thyroid artery: A selective angiographic study. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(01):66-71. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.130701>
32. Малиюга В.Ю., Куприн А.А. Клинико-анатомические особенности кровоснабжения околощитовидных желез: серия наблюдений на аутопсийном материале // *Эндокринная хирургия.* — 2018. — Т. 12. — №1. — С. 40-54. [Malyuga VY, Kuprin AA. Clinical and anatomical features of blood supply of parathyroid glands: autopsy case series. *Endocrine Surgery.* 2018;12(1):40-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9637>
33. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003;133(2):180-185. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2003.61>
34. Waseem T, Ahmed SZ, Baig H, et al. Truncal vs Branch Ligation of Inferior Thyroid Arteries in Total Thyroidectomy: Does It Affect Postoperative Hypoparathyroidism? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(4):759-766. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820957283>
35. Henry BM, Vikse J, Graves MJ, et al. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis of 28,387 nerves. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):913-923. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1455-7>
36. Alt B, Elsalini OA, Schruppf P, et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocation. *Development.* 2006;133(19):3797-3804. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.02550>
37. Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian thyroid C cells. *Dev Dyn.* 2016;245(3):323-341. doi: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24377>
38. Nilsson M, Fagman H. Mechanisms of Thyroid Development and Dysgenesis. In: *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2013;24:123-170. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00004-3>
39. Surya E, Anitha V. Anomalous origin of left vertebral artery arising from the arch of aorta and its embryological basis. *Int J Anat Res.* 2014;2(3):537-540.
40. Takafuji T, Sato Y. Study on the subclavian artery and its branches in Japanese adults. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1991;68(2-3):171-185. doi: https://doi.org/10.2535/ofaj.1936.68.2-3_171
41. Sherman JH, Colborn GL. Absence of the left inferior thyroid artery: Clinical implications. *Clinical Anatomy.* 2003;16(6):534-537. doi: <https://doi.org/10.1002/ca.10195>
42. Ramesh Rao T, Balakrishnan R, Prakaschandra S, Suresh R. Ectopic Thyroid Tissue With a Rare Vascular Variation. *Int J Morphol.* 2007;25(1). doi: <https://doi.org/10.4067/S0717-95022007000100017>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Куприн Александр Александрович**, к.м.н. [Aleksandr A. Kuprin, MD, PhD]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Schepkina street, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5810-2999>; eLibrary SPIN: 7950- 8820; e-mail: fishbig04@mail.ru

Малиюга Виктор Юрьевич, д.м.н. [Viktor Y. Malyuga, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8757-3415>; eLibrary SPIN: 1303-6923; e-mail: malugav70@mail.ru

Степанова Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Stepanova MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>; eLibrary SPIN: 5965-8784; e-mail: stepanovamoniki@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 29.12.2021. Рукопись одобрена: 25.01.2022.
Received: 29.12.2021. Accepted: 25.01.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Куприн А.А., Малиюга В.Ю., Степанова Е.А. Артериальное кровоснабжение внутренних органов шеи: анатомия, топография, клиническое значение в эндокринной хирургии // *Эндокринная хирургия.* — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 4-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12720>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuprin AA, Malyuga VY, Stepanova EA. Arterial blood supply of the internal neck organs: anatomy, topography, clinical significance in endocrine surgery. *Endocrine surgery.* 2021;15(3):4-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12720>

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ОТДЕЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ ГБОУ ВО «ПСБГМУ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА»



© У.В. Фарафонова*, П.А. Панкова, М.Е. Борискова, Н.С. Фещенко, Е.А. Тоцкий

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

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на интенсивное развитие технологий безопасной хирургии щитовидной железы, качественного снижения уровня специфических осложнений при операциях на данном органе достичь до сих пор не удается. Одна из причин данной проблемы, на наш взгляд, кроется в методе самой конвенциональной хирургической операции. В 2022 г. группой авторов во главе с И.В. Слепцовым была запатентована новая методика медиальной тиреоидэктомии (TFT), которая продемонстрировала значительное снижение уровня специфических осложнений.

ЦЕЛЬ. Проведение пилотного исследования для оценки воспроизводимости, эффективности и безопасности новой предложенной методики медиальной тиреоидэктомии в работе отделения эндокринной хирургии ГБОУ ВО «ПСБГМУ им. акад. И.П. Павлова».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено в отделении эндокринной хирургии ГБОУ ВО «ПСБГМУ им. акад. И.П. Павлова» в период с января по апрель 2022 г. Пациентам с хирургическими заболеваниями щитовидной железы выполнялось новое предложенное вмешательство TFT. Метод полностью соответствует описанию авторов в патенте на изобретение РФ № 2772015, и хирурги, выполняющие новый хирургический прием, прошли перед инициацией исследования обучение у авторов методики. Исследование проспективное нерандомизированное неконтролируемое. Первичной контрольной точкой считали постоянное нарушение функции гортани. Вторичные контрольные точки отмечены в виде транзиторных парезов, гипокальциемии и временного и постоянного гипопаратиреоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование вошли 20 человек. Показаниями к операции были эндокринологические и онкологические. Количество выполненных гемитиреоидэктомий (ГТЭ) 15, тиреоидэктомий (ТЭ) — 5 (одна с центральной лимфодиссекцией), объем щитовидной железы варьировал от 4 см³ до 280 см³. Ни у одного пациента не достигнута первичная контрольная точка, т.е. постоянного нарушения функции гортани в нашем исследовании не было. Лишь у одного пациента в послеоперационном периоде выявлено нарушение подвижности голосовой складки, однако, в срок контрольного наблюдения на 30е сутки послеоперационного периода при прямой ларингоскопии подвижность голосовой складки восстановлена в полном объеме. Гипопаратиреоза и гипокальциемии не выявлено ни в одном случае, однако, следует отметить незначительно количество ТЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, новый предложенный метод TFT является полностью воспроизводимым в работе специализированного отделения эндокринной хирургии. Метод продемонстрировал высокие показатели эффективности и безопасности в реальной клинической практике. Однако требуется проведение дальнейших исследований с более высокой доказательной базой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медиальная тиреоидэктомия; осложнения после тиреоидэктомии; хирургия щитовидной железы.

THE EFFICACY AND SAFETY OF TENSION-FREE THYROIDECTOMY IN THE CLINICAL WORK OF THE ENDOCRINE SURGERY DEPARTMENT PAVLOV STATE MEDICAL UNIVERSITY, PILOT STUDY

© Uliana V. Farafonova*, Polina A. Pankova, Marina E. Boriskova, Natalia S. Feshenko, Egor A. Totskiy

First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Despite the intensive development of safe thyroid surgery technologies, it has not yet been possible to achieve a significant reduction in the level of specific complications. One of the possible reasons is the method of the conventional surgical operation especially possible traction during thyroid tissue rotation on the way to recurrence. In 2022, group of authors led by I.V. Sleptsov proposed a new technique for Tension-Free Thyroidectomy (TFT), which demonstrated a significant reduction in the level of specific complications.

AIM: To conduct a pilot study to assess the reproducibility, efficacy and safety of TFT in the work of the endocrine surgery department of Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted at the Department of Endocrine Surgery in the period from January to April 2022. Patients with surgical thyroid disease underwent a new proposed TFT intervention. The method is fully consistent with the author's description in patent No. 2772015, and the surgeons performing the new surgical technique underwent an internship with the authors of TFT before the initiation of the study. The study is prospective, non-randomized, uncontrolled. Persistent laryngeal dysfunction and persistent hypoparathyroidism were considered the primary endpoint. Secondary endpoints were transient vocal cord paresis, hypocalcemia and hypoparathyroidism.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2021

Эндокринная хирургия. 2021;15(3):23-29

Received: 04.06.2022. Accepted: 29.07.2022.

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12733>



Endocrine surgery. 2021;15(3):23-29

RESULTS: The study included 20 people. The indications for surgery were endocrinological and oncological. The number of performed hemithyroidectomies were 15, thyroidectomy (TE) — 5 (one with central lymph node dissection), the volume of the thyroid gland varied from 4 cm³ to 280 cm³. None of the patients reached the primary endpoint. There were no permanent dysfunction of the larynx in our study. Only in one patient in the postoperative period, a violation of the mobility of the vocal fold was revealed, however, during follow up on the 30th day of the postoperative period the mobility of the vocal fold was restored (confirmed by direct laryngoscopy). Hypoparathyroidism and hypocalcemia were not detected. However, it is necessary to mention the number of TE was too small.

CONCLUSION: Thus, the new proposed TFT method is fully reproducible in the work of a specialized department of endocrine surgery. The method has demonstrated high rates of efficiency and safety in real clinical practice. However, further studies with a higher evidence base are required.

KEYWORDS: *tention-free thyroidectomy; complications after thyroidectomy; thyroid surgery.*

ОБОСНОВАНИЕ

В 1952 г. в книге «Хирургия эндокринной системы» профессор О.В. Николаев писал, что «для успеха операции главное значение имеют способ операции и качество ее выполнения» [1]. Данный тезис не утратил своей актуальности даже спустя 70 лет интенсивного развития технологий в медицине. В последние десятилетия тенденции развития хирургической тиреоидологии были направлены на внедрение эндоскопических методов работы с преимущественно косметическими целями и сохранением конвенциональной схемы оперативного приема, а также на разработку и активное внедрение методов так называемой безопасной хирургии щитовидной железы [2]. Главные опасности в операциях на щитовидной железе заложены в анатомических особенностях взаимоотношений возвратного гортанного нерва (ВГН) и связки Берри (СБ), расположения верхнего гортанного нерва и верхней щитовидной артерии и вены, а также в необходимости сохранения кровообращения в ткани парашитовидных желез (ПЩЖ).

Говоря о принципах безопасной работы на щитовидной железе, на сегодняшний день речь ведется преимущественно о техническом оснащении операционной (использование нейромонитора, средств визуализации парашитовидных желез, современных средств коагуляции, бинокулярных луп) и экспертности оперирующего хирурга. Это важные, серьезные моменты обеспечения благоприятного исхода операции. Однако, несмотря на весь технический прогресс, процент специфических осложнений в профильных отделениях по всему миру варьирует незначительно. Так, вероятность пареза ВГН в среднем составляет 9,8% [3, 4], паралича — от 0,5% до 2,7% [5, 6] в зависимости от использования интраоперационного нейромониторинга и выполнения ларингоскопии в послеоперационном периоде. Частота временного гипопаратиреоза достигает 26–35% [7–9], постоянного — от 0,4% до 13,8% [10, 11]. Для снижения частоты данного вида осложнений в последнее время внедряется ряд аппаратов, упрощающих визуализацию ПЩЖ и помогающих в оценке сохранности кровоснабжения [12]. Все современные технологии, безусловно, направлены на повешение «качества» операции, если выражаться языком профессора Николаева. Но для успеха операции важен также и «способ операции». Много десятилетий хирургический прием для экстрафасциальной тиреоидэктомии (ТЭ) остается неизменным [13] и подразумевает после этапа хирургического доступа мобилизацию верхнего полюса с лигированием верхних питающих

сосудов, мобилизацию заднелатеральной поверхности и нижнего полюса с сохранением нижней ПЩЖ с питающими сосудами. В некоторых школах начинают хирургический прием с пересечения перешейки и мобилизации его по передней поверхности трахеи до плотного фиброзного листка СБ, а далее переходят на этапы мобилизации полюсов и доли с заднелатеральной поверхности. Оставшись фиксированной на СБ, железа вывихивается в медиальном направлении, и после тракции к трахее открывается доступ к верхней ПЩЖ, нижней щитовидной артерии, ВГН. Здесь, ориентируясь на «классические» анатомические маркеры в виде бугорка Цукеркандля, перекреста с нижней щитовидной артерией, формирование «коленца», а также используя метод переменного нейромониторинга, происходит идентификация и выделение ВГН. В таком положении неизменно создается впечатление о выделении ВГН из толщи СБ. Именно описанный хирургический прием считается конвенциональным и дает приведенный ранее процент осложнений.

Гораздо более низким процентом осложнений обладает предложенная профессором Николаевым методика субфасциальной субтотальной тиреоидэктомии. Как указано в монографии 1952 г., из 390 мужчин и 1442 женщин с базедовой болезнью стойкого паралича голосовых складок не было ни у одного пациента, а «кратковременные легкие гипопаратиреоидные состояния... наблюдались в единичных случаях» [1]. И при разборе хирургического приема становится очевидно, что существуют 2 принципиальных отличия данной методики от описанной выше. Первое — после мобилизации перешейки от трахеи до СБ и мобилизации полюсов и латеральной поверхности щитовидной железы не производится тракции доли к трахее, а СБ и ткань щитовидной железы на ней остаются сохраненными после субфасциального удаления части доли. И второе — в данной методике нет перевязки основного ствола нижней щитовидной артерии, а перевязывают лишь «относительно мелкие ветви, связанные с висцеральным листком четверной фасции, и веточки сосудов в культе щитовидной железы». Из этого становится ясно, что это два потенциальных ключа для снижения количества послеоперационных осложнений. Сама идея оставления «небольшой пластинки ткани щитовидной железы в той «опасной» зоне» направлена на отсутствие контактов с ВГН и тканью ПЩЖ, а следовательно, и уменьшение вероятности их повреждения. Но, несмотря на столь низкое количество осложнений, субфасциальная субтотальная тиреоидэктомия по Николаеву на сегодняшний день не отвечает принятым объемам и принципам лечения.

В статье 2021 г., опубликованной в журнале «Эндокринная хирургия», коллективом авторов во главе с И.В. Слепцовым [14] была впервые описана методика медиальной ТЭ (TFT), которая обладает преимуществами методики профессора Николаева, но при этом позволяет выполнить экстрафасциальное полное удаление ткани щитовидной железы. Данная методика отличается от конвенциональной рассечением СБ, выделением ВГН и мобилизацией доли от трахеи из медиального доступа уже на первом этапе операции. В приведенных результатах исследования изменение «способа операции» привело к критически значимому снижению уровня пареза гортани (из 77 пациентов не было одного пациента с повреждением ВГН и верхнего гортанного нерва), а явления гипопаратиреоза развились у одного пациента (из 77) и носили транзиторный характер. Из ограничений следует отметить, что данная методика использовалась лишь в руках единственного хирурга, а также отсутствие дополнительных исследований предложенной методики TFT в литературе. Из сказанного следует, что методика нуждается в определении способности быть выполненной любым квалифицированным специалистом, оперирующим на органах эндокринной системы, а также в подтверждении значительного улучшения безопасности в виде снижения количества специфических осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, целью настоящей работы явилось проведение пилотного исследования оценки воспроизводимости, эффективности и безопасности новой предложенной методики TFT в работе отделения эндокринной хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на кафедре общей хирургии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, отделение эндокринной хирургии.

Время исследования. В период с января по апрель 2022 г. в исследование вошли пациенты, госпитализированные в отделение эндокринной хирургии с заболеваниями щитовидной железы без анамнеза предшествующих операций на области шеи.

Исследуемые популяции

В исследованной группе пациентов критериями включения в исследование были наличие хирургического заболевания щитовидной железы, отсутствие анамнеза предшествующих операций на шее. Показания к хирургическому вмешательству были эндокринологического (автономно функционирующий узел, многоузловой токсический зоб, шейно-загрудинная локализация зоба с компрессией органов шеи) и онкологического характера (узловые образования Bethesda IV и Bethesda VI). Критериями исключения из исследования считались отказ пациента от выполнения операции предложенным методом, предшествующие операции на щитовидной железе, дооперационные данные о парезе/параличе гортани вне зависимости от этиологии.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка пациентов формировалась по факту госпитализации к оперирующему хирургу, выполняющему операцию TFT, и представляла собой сплошное включение пациентов в группу исследования.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования возможно путем перечисления характеристик дизайна исследования:

- одноцентровое;
- экспериментальное;
- динамическое;
- проспективное (все пациенты осмотрены на 1-е сутки, в случае выявления осложнений оперативного вмешательства пациенты наблюдались на 30, 90, 180-е сутки для оценки достижения первичной контрольной точки);
- одновыборочное неконтролируемое.

Первичная контрольная точка: развитие стойкого послеоперационного нарушения функции гортани. Стойким нарушением функции гортани считалось отсутствие движения голосовой складки к 180-м суткам послеоперационного периода (6 мес).

Вторичные контрольные точки:

1. парез гортани в сроки наблюдения 1, 30 и 90-е сутки послеоперационного периода, оцененные при ларингоскопии;
2. снижение уровня паратиреоидного гормона ниже референсного интервала на 1, 30 и 90-е сутки послеоперационного периода;
3. развитие стойкого гипопаратиреоза;
4. снижение уровня кальция общего, скорректированного на альбумин крови, ниже референсного интервала на 1-е сутки;
5. оценка длительности оперативного приема.

Следует отметить, что перед инициацией пилотного исследования оперирующие хирурги прошли стажировку и обучение у авторов предложенного оперативного вмешательства. Методика TFT имеет патент на изобретение РФ № 2772015.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

После трехкратной обработки операционного поля производилось отграничение с соблюдением всех принципов асептики и антисептики. Хирургический доступ не отличался от классического и заключался в послойном рассечении кожи, подкожно жировой клетчатки, *m. platysma*, разведении по белой линии шеи коротких мышц с завершением этапа доступа обнажением перешейка щитовидной железы. Хирургический прием начинался с пересечения и мобилизации перешейка от трахеи с использованием ультразвукового гармонического скальпеля, мобилизации и пересечения СБ. Использование нейромонитора с установленной силой стимулирующего тока 5 мА на данном этапе позволит дозировать пересечение плотной фиброзной части СБ без критического сближения с ВГН. Продолжая выделение доли от трахеи с медиальной стороны, осуществляется клипирование третичных ветвей нижней щитовидной артерии и вен с использованием

3-миллиметровых титановых клипс. На этом этапе параллельно с клипированием происходит идентификация ВГН путем использования переменного нейромониторинга, проверка его сохранности. Клипирование и пересечение мелких сосудов, входящих в состав сосудистого фасциального слоя, позволяют полностью мобилизовать долю и выполнять ее тракцию в латеральном направлении как от трахеи, так и от прилегающего к ней ВГН. Далее, продвигаясь еще немного глубже и кзади с медиальной стороны, происходит идентификация верхней ПЩЖ. После идентификации необходимо мобилизовать верхнюю ПЩЖ с сохранением питающих сосудов. После данного этапа возможно перейти к поиску и выделению нижней ПЩЖ с сохранением питающих сосудов. Только после выделения ПЩЖ возможно выведение нижнего полюса в рану, с попутным лигированием и пересечением вен, впадающих в вену Кохера. Благодаря тому, что к этому моменту как ВГН, так ПЩЖ с питающими их сосудами отделены от доли щитовидной железы, мы можем выполнять достаточно смелые тракции доли, что очень облегчает выведение загрудинного компонента доли. Лигирование верхней щитовидной артерии и вены выполняется на последнем этапе операции на фоне полной мобилизации доли, что позволяет осуществить тракцию последней вниз. Данный прием исключает возможное повреждение верхнего гортанного нерва. Завершение операции заключалось в послойном ушивании операционной раны.

При выполнении операции использовались:

- бинокулярные лупы (x2.5) Dr.Kim;
- электрокоагулятор монополярный Soring MBC 600;
- гармонический скальпель Ethicon Harmonic;
- нейромонитор Inomed C2 (переменная стимуляция при 5 mA);
- налобный осветитель Dr.Kim DKN-50;
- титановые клипсы 3 мм.

Методы

Все пациенты до оперативного вмешательства проходили оценку возможности визуализации голосовых складок при УЗИ гортани с целью оценки их подвижности. При невозможности визуализации выполнялась прямая ларингоскопия. При оценке контрольных точек были использованы аналогичные методы. В случае четкой ультразвуковой визуализации голосовых складок в послеоперационном периоде выполнялась ультразвуковая ларингоскопия на аппарате экспертного класса SonoScape S8Exp. У пациентов с кальцинированными хрящами гортани выполнялась эндоскопическая ларингоскопия. Оценка уровня общего кальция и альбумина крови выполнена с использованием анализатора Beckman Coulter AU680; уровня паратгормона — с использованием иммунохимического анализатора Beckman Coulter UniCel Dxl 800.

Статистический анализ

Использование методов описательной статистики.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации одобрил проведение исследования на заседании 30 января 2022 г., о чем свидетельствует протокол № 262.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за период с января по апрель 2022 г. в исследование включены 20 пациентов, оперированных в отделении эндокринной хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по новой методике. Характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристика	Группа TFT
Средний возраст (range) — годы	58,2±14,1
Пол, кол-во человек, %	
женщины	14 (70)
мужчины	6 (30)
Показания к операции	
Bethesda IV	12
Bethesda VI	2
(M) УТЗ	6
Объем железы/удаляемой доли	
Разброс объемов (range), см ³	4–280
Объем операции	
Гемитиреоидэктомия	14
Гемитиреоидэктомия с ЦЛД	1
Тиреоидэктомия	4
Тиреоидэктомия с ЦЛД	1
Количество нервов в зоне риска	25

Примечание. ЦЛД — центральная лимфодиссекция.

Таблица 2. Длительность оперативного вмешательства в зависимости от объема

Объем оперативного вмешательства	Средняя длительность операции, (range), мин
ГТЭ	70 (60–110)
ТЭ	125 (100–150)
ТЭ с ЦЛД	120

Примечание. ГТЭ — гемитиреоидэктомия; ТЭ — тиреоидэктомия; ТЭ с ЦЛД — тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией.

Длительность оперативного приема на моменте освоения методики превышала стандартное время классического оперативного вмешательства. Однако с течением времени определилась отчетливая тенденция к сокращению длительности TFT при всех объемах хирургических вмешательств (табл. 2).

В ходе проведения исследования эффективности и безопасности методики TFT в зоне риска было 25 нервов, односторонний парез гортани выявлен лишь в одном случае, что подтверждено методом прямой ларингоскопии. Следует отметить, что конкретная ошибка и причина повреждения нерва интраоперационно нам были очевидны, и осложнение произошло не на начальных этапах освоения методики. Травма была вызвана использованием гармонического скальпеля в критической близости к ВГН. Этот факт, на наш взгляд, имеет важное значение: повреждения, связанные с данным видом травмы, имеют более управляемый и предсказуемый характер, зависящий от точности и аккуратности действий хирурга, в отличие от плохо контролируемой и менее предсказуемой контузии за счет тракций. При осмотре пациента на 30-е сутки послеоперационного периода при прямой ларингоскопии подвижность голосовых складок восстановлена в полном объеме.

Ни в одном случае из 5 ТЭ и ТЭ с центральной лимфодиссекцией явлений гипопаратиреоза и гипокальциемии не выявлено. Это обнадеживающий результат, однако выборка слишком мала для достоверных выводов.

Ни у одного пациента не было послеоперационного кровотечения, гематомы ложа удаленной щитовидной железы. Более того, субъективно можем отметить меньшую кровоточивость интраоперационно, однако этот тезис требует объективизации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборки включают объемы оперативного вмешательства, как ТЭ, так и гемитиреоидэктомии. Количество пациентов в группах невелико, что является ограничивающим фактором для однозначных выводов. А также представленная для анализа выборка не включает пациентов с диффузным токсическим зобом, что, безусловно, снижает репрезентативность, однако ТЭ как необходимый объем для диффузного токсического зоба в анализе присутствуют.

Сопоставление с другими публикациями

Методика TFT является полностью воспроизводимой в реальной клинической практике. На начальном этапе освоения методики следует быть уверенным не в интуитивных данных, основанных на предыдущем опыте, но в данных анатомических исследований [15, 16], что в 100% случаев

ВГН не проходит в толще СБ. Именно полное пересечение плотной фиброзной части СБ позволит двигаться далее в рамках TFT. И именно данный этап является одним из «контринтуитивных» и волнительных в освоении для хирурга, имеющего большой опыт конвенциональных ТЭ. На данном этапе хирургического приема использование переменного нейромониторинга позволит быть уверенным в отсутствии нерва на пути рассечения.

Авторы методики TFT декларируют необходимость большого опыта выполнения конвенциональных хирургических вмешательств на щитовидной железе, однако, на наш взгляд, хирург, осваивающий методику TFT, должен владеть базовыми общехирургическими навыками и глубокими системными знаниями частной анатомии области вмешательства.

При сравнении с традиционной методикой TFT, на наш взгляд, обладает рядом положительных моментов, помимо тех, что широко освещены в статье и докладах авторов.

1. Управляемость — важнейшее для хирурга свойство оперативного приема. Проистекает это свойство TFT, на наш взгляд, из элиминации фактора тракции как причины повреждения функции ВГН.
2. Удобство методики в ситуации шейно-загрудинного зоба и зоба больших размеров. В нашем исследовании максимальный объем удаленной щитовидной железы был 280 куб. см. Железа опускалась в средостение и нижним полюсом левой доли ретротрахеально уходила до уровня бифуркации трахеи. Первый этап оперативного приема (пересечение СБ, выделения ВГН и ПЦЖ), по нашему впечатлению, не зависит от объема щитовидной железы и выраженности загрудинного компонента. К моменту выделения загрудинного компонента железа отделена от трахеи, ВГН и ПЦЖ, что исключает их повреждение.
3. Выполнение ключевых моментов операции, определяющих специфические осложнения (выделение ВГН и ПЦЖ), происходит на начальном этапе хирургического приема.

Также следует упомянуть об ограничениях метода, которые заключаются, на наш взгляд, в следующих моментах.

1. Операция относится к высокотехнологичным операциям, которые невозможно выполнить без набора дорогостоящего узкоспециализированного оборудования.
2. Освоение методики может быть отвергнуто на этапе первых вмешательств ввиду «жесткой» уверенности в прохождении ВГН в СБ и «контринтуитивности» для хирурга конвенциональной школы медиального подхода к нерву и ПЦЖ.
3. Незначительное время использования метода в реальной клинической практике, что отражается на понимании его слабых и сильных сторон.

Клиническая значимость результатов

Несмотря на то, что наше исследование носит пилотный характер, мы надеемся, что оно позитивно отразится на расширении группы эндокринных хирургов, которые начнут изучение и внедрение метода медиальной ТЭ в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Следует отметить, что ограничениями нашего исследования являются малая выборка пациентов, малое число ТЭ, отсутствие рандомизации и отсутствие групп сравнения. Однако следует отметить, что это не было целью нашего настоящего исследования.

Направления дальнейших исследований

Ввиду доказанной эффективности и безопасности новой методики ТЭТ на 1-м этапе планируется проведение клинического исследования для сравнения с золотым стандартом оперативного вмешательства на щитовидной железе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый метод медиальной тиреоидэктомии является полностью воспроизводимой методикой в реальной клинической практике специализированного отделения эндокринной хирургии, которая продемонстрировала высокие показатели эффективности и безопасности. Контролируемость, удобство при выполнении операций при большом объеме щитовидной железы и загрудинном расположении зоба, удобство в сохранении питающих сосудов ПЩЖ делает методику медиальной

тиреоидэктомии перспективной в развитии безопасной хирургии щитовидной железы. Однако данные выводы требуют дальнейшего углубленного изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении, инструментальном обеспечении ГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» в рамках плановой НИР.

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

Участие авторов. Фарафонова У.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Панкова П.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию исследования, получение и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных) правок с целью повышения научной ценности статьи; Борискова М.Е. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок; Тоцкий Е.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Фещенко Н.С. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок;

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Хирургия эндокринной системы / Под ред. Николаева О.В. — М.: Библиотека практического врача; 1952. — 250 с. [Khirurgiia endokrinnoy sistemy. Ed. by OV Nikolaev. Moscow: Biblioteka prakticheskogo vracha; 1952. 250 p. (In Russ.)].
2. Siperstein A. Endocrine surgery: Great accomplishments, future challenges. *Surgery*. 2022;171(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.008>
3. Joliat G-R, Guarnero V, Demartines N, et al. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6674. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006674>
4. Biswas SS, Hossain MM, Mahub S, Razib SF. Routine Exposure Versus Non-Exposure of Recurrent Laryngeal Nerve during Thyroid Surgery: Our Experience of 300 Cases. *Mymensingh Med J*. 2022;31(1):154-160
5. Kartal K, Aygun N, Celayir MF, et al. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery: An Efficient Tool to Avoid Bilateral Vocal Cord Palsy. *Ear, Nose Throat J*. 2021;100(5):694S-699S. doi: <https://doi.org/10.1177/0145561320906325>
6. Ku D, Hui M, Cheung P, et al. Meta-analysis on continuous nerve monitoring in thyroidectomies. *Head Neck*. 2021;43(12):3966-3978. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.26828>
7. Ahn SV, Lee J-H, Bove-Fenderson EA, et al. Incidence of Hypoparathyroidism After Thyroid Cancer Surgery in South Korea, 2007-2016. *JAMA*. 2019;322(24):2441. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19641>. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(4):402. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26894>
8. Demarchi MS, Seeliger B, Lifante J-C, et al. Fluorescence Image-Guided Surgery for Thyroid Cancer: Utility for Preventing Hypoparathyroidism. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3792. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13153792>
9. van Beek D-J, Almquist M, Bergenfelz AO, et al. Complications after medullary thyroid carcinoma surgery: multicentre study of the SQRTPA and EUROCRINE® databases. *Br J Surg*. 2021;108(6):691-701. doi: <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa195>
10. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
11. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):14. doi: https://doi.org/10.4103/abr.abr_3_19
12. Demarchi MS, Karenovics W, Bédar B, Triponez F. Intraoperative Autofluorescence and Indocyanine Green Angiography for the Detection and Preservation of Parathyroid Glands. *J Clin Med*. 2020;9(3):830. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9030830>
13. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):125-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.003>
14. Слепцов И.В., Черников Р.А., Саблин И.В., и др. Медиальная тиреоидэктомия — результаты первых 77 операций // Эндокринная хирургия. — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 13-21. [Sleptsov IV, Chernikov RA, Sablin IV, et al. Tension-free thyroidectomy — results of the initial 77 operations. *Endocrine Surgery*. 2022;15(2):13-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12718>
15. Sasou S, Nakamura S, Kurihara H. Suspensory ligament of Berry: Its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. *Head Neck*. 1998;20(8):695-698. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199812\)20:8<695::AID-HED6>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199812)20:8<695::AID-HED6>3.0.CO;2-3)
16. Leow CK, Webb AJ. The lateral thyroid ligament of Berry. *Int Surg*. 1998;83(1):75-78.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фарафонова Ульяна Валентиновна**, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии [**Ulyana V. Farafonova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of General surgery]; адрес: Россия, 194362, Санкт-Петербург, ул. Заречная, д. 19/1 168 [address: 19/1 Zarechnaya street, 194356, St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8941-4482>; eLibrary SPIN: 8260-5574; e-mail: medici@yandex.ru

Панкова Полина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии [**Polina A. Pankova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of General surgery]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6909-1858>; eLibrary SPIN: 7742-6501; e-mail: polpankova@gmail.com

Борискова Марина Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии [**Marina E. Boriskova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General surgery]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-6222>; eLibrary SPIN: 9356-9922; e-mail: Boriskovam@gmail.com

Фещенко Наталия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии [**Natalia S. Feshenko**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of General surgery]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6137-3308>; eLibrary SPIN: 2557-0959; e-mail: feshenkons@mail.ru

Тоцкий Егор Александрович, врач-хирург [**Egor A. Totskiy**, general surgeon]; <https://orcid.org/0000-0001-6077-1745>; eLibrary SPIN: 1413-7798; e-mail: Etotskiy@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.06.2022. Рукопись одобрена: 29.07.2022.

Received: 04.06.2022. Accepted: 29.07.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фарафонова У.В., Панкова П.А., Борискова М.Е., Фещенко Н.С., Тоцкий Е.А. Пилотное исследование эффективности и безопасности медиальной тиреоидэктомии в клинической работе отделения эндокринной хирургии ГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 23-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12733>

TO CITE THIS ARTICLE:

Farafonova UV, Pankova PA, Boriskova ME, Feshenko NS, Totskiy EA. The efficacy and safety of tension-free thyroidectomy in the clinical work of the endocrine surgery department Pavlov state medical university, pilot study. *Endocrine surgery*. 2021;15(3):23-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12733>

АТИПИЧНОЕ И ТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ



© М.Ю. Юкина*, Е.С. Авсиевич, А.С. Пушкарева, Н.Ф. Нуралиева, Е.В. Бондаренко, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Нейрофиброматоз 1-го типа — наследственное заболевание, имеющее мультисистемный характер поражения организма, широкую вариабельность клинических проявлений, вплоть до практически полного отсутствия типичных симптомов. Фенотипические проявления, их выраженность и тяжесть могут быть разнообразны даже среди членов одной семьи, имеющих идентичные мутации. Одним из возможных клинических проявлений данной патологии является феохромоцитома, развитие которой ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. Своевременная диагностика заболевания, выбор тактики лечения пациента, генетическое обследование кровных родственников позволяют в значительной степени улучшить выживаемость и прогноз болезни. В данной статье на представленных клинических примерах пациентов с типичным и атипичным течением нейрофиброматоза 1-го типа в сочетании с феохромоцитомой изложены вопросы ведения пациентов с данной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; надпочечник; нейрофиброматоз; генетическое исследование; NF1.

ATYPICAL AND TYPICAL COURSE OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN COMBINATION WITH PHEOCHROMOCYTOMA

© Marina Yu. Yukina*, Ekaterina S. Avsievich, Anastasia S. Pushkareva, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina V. Bondarenko, Nadezhda M. Platonova, Dmitriy G. Beltsevich, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neurofibromatosis type 1 is a hereditary disease that has a multisystem character of organism damage, a wide variability of clinical manifestations, up to the almost complete absence of typical symptoms. Phenotypic manifestations, their expressiveness and heaviness can be varied even among members of the same family with identical mutations. One of the possible clinical manifestations of this pathology is pheochromocytoma, the development of which is associated with a high risk of developing life-threatening conditions. Timely diagnosis of the disease, the choice of treatment tactics for the patient, genetic testing of blood relatives can significantly improve the survival rate and prognosis of the disease. In this article, on the presented clinical examples of patients with a typical and atypical course of type 1 neurofibromatosis in combination with pheochromocytoma, the issues of managing patients with this pathology are outlined.

KEYWORDS: pheochromocytoma; adrenal gland; neurofibromatosis; genetic testing; NF1.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — генетически-детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием новообразований различных органов и систем. Распространенность НФ1 составляет приблизительно 1 пациент на 3 тыс. населения [1]. Распространенность заболевания в России составляет 1 пациент на 2,8–3,3 тыс. населения [2]. Однако, в некоторых субъектах распространенность ниже: 1 пациент на 10,2–14,5 тыс. населения [2–4].

НФ1 известен также как болезнь Реклингхауза (Von Recklinghausen's disease, Von Recklinghausen neurofibromatosis) — название свое берет из монографии «Множественные фибромы кожи и их связь с множественными невриномами» Дж. фон Реклингхауза, вышедшей в 1882 г. Однако первые упоминания встречались еще в XIII веке и связаны с именем писца Heinrichus, а в 1768 г. британский врач М. Akenside описал человека, унаследовавшего от своего отца «большое количество

опухолевидных образований, локализующихся на голове, туловище, руках и ногах» [5].

Заболевание возникает в результате мутации в гене опухолевого супрессора *NF1*, расположенного на 17 хромосоме (17q11.2) [6]. Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который является негативным регулятором Ras-опосредованного сигналинга в пути Ras-MAPK. Механизмы, лежащие в основе развития клинических проявлений НФ1, могут значительно варьировать. Так, некоторые проявления являются результатом гаплodefицита *NF1*, в то время как другие требуют биаллельной инактивации гена или подключения дополнительных модифицирующих факторов (гормональных или других генетических нарушений). Например, биаллельная инактивация *NF1* необходима для развития пигментных пятен и нейрофибром, а мутация гена *TP53* будет способствовать развитию злокачественных опухолей оболочки периферических нервов [7]. В 50% случаев НФ1 наследуется, остальные случаи возникают вследствие мутации *de novo* [8].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

В базе данных HGMD (www.hgmd.cf.ac.uk) на 2018 г. зарегистрировано более 2600 патогенных мутаций в гене *NF1*, приводящих к развитию клинических проявлений заболевания. Спектр мутационных событий разнообразен и представлен однонуклеотидными заменами, или инделами, распределенными относительно равномерно вдоль гена, а также протяженными делециями, захватывающими площадь от одного экзона до полной последовательности гена [7].

NF1 оказывает влияние на весь организм. Дефект экспрессии белка *NF1* может проявляться неврологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, эндокринными и ортопедическими нарушениями [1]. Отмечена крайняя вариабельность клинических проявлений заболевания даже у лиц из одной семьи с идентичной мутацией [8], что объясняется различной фенотипической пенетрантностью.

Одной из основных причин фенотипического полиморфизма заболевания является разнообразие дополнительных соматических мутаций непосредственно в опухолях у больных НФ1 [5].

В настоящее время установлены четыре генотип-фенотипические корреляции при данном заболевании.

1. Полная делеция гена *NF1* и более 10 близлежащих генов с вовлечением от 1,4 до 1,5 Мб ДНК, что сопровождается крайне выраженными фенотипическими изменениями с умственной отсталостью, высоким риском злокачественных опухолей периферических нервных оболочек и сердечно-сосудистой мальформацией [9].
2. Специфическая делеция трех оснований в экзоне 22 гена *NF1* с формированием «мягкого» фенотипа с пятнами цвета «кофе с молоком» без поражения нервной системы [10].
3. Мутация в 1809 кодоне, который кодирует аргинин, с замещением данной аминокислоты на цистеин — сопровождается пигментными нарушениями, необычными чертами лица, небольшим ростом, врожденными пороками сердца и развития скелета [11].
4. Варианты, обозначаемые как «спинальный НФ1», когда пигментные изменения и число кожных нейрофибром минимально или отсутствует, однако имеется большое количество внутренних опухолей по ходу позвоночника с поражением периферических нервов [12].

Таким образом, генетическое тестирование играет немаловажную роль в диагностике НФ1 с целью определения прогноза заболевания и тактики динамического обследования.

В дополнение к наиболее распространенной генерализованной форме НФ1 могут встречаться сегментарный или мозаичный варианты заболевания, обусловленные возникновением соматической мутации в гене *NF1* [8]. Сегментарный вариант НФ1 возникает, когда соматическая мутация происходит на ранних этапах эмбрионального развития и может иметь фенотип, подобный генерализованному НФ1. Мозаичный вариант характеризуется соматической мутацией на более поздних этапах развития в уже дифференцированных клетках и обычно проявляется изолированной областью поражения [13].

Диагноз НФ1 может устанавливаться по клиническим признакам, и генетическое тестирование обычно

не требуется при наличии как минимум двух из следующих критериев: 6 или более пятен цвета «кофе с молоком», подмышечные или паховые гиперпигментации, 2 или более кожные нейрофибromы или 1 плексиформная нейрофиброма, 2 или более узелков Лиша (гамартомы радужной оболочки), глиома зрительного нерва, поражение костей (дисплазия клиновидной или большеберцовой кости, псевдоартрозы) или первая степень родства с членом семьи с НФ1 [6, 14]. При заболевании также возможно развитие ряда других, менее распространенных опухолей нейроэктодермального или мезенхимального происхождения, включая феохромоцитому/параганглиому (ФХЦ/ПГ) [15]. ФХЦ/ПГ представляет собой опухоль из хромоаффинных клеток, продуцирующую катехоламины: адреналин, норадреналин и дофамин [16, 17]. Также хромоаффинные клетки ФХЦ могут синтезировать и секретировать множество аминов и пептидов, включая белок хромогранин, кальцитонин, адренокортикотропный гормон, нейропептид Y, ангиотензинпревращающий фермент, ренин, вазоактивный кишечный полипептид, предсердный натрийуретический пептид [18]. Для клинической картины ФХЦ/ПГ характерно кризовое повышение систолического артериального давления до 200–250 мм рт. ст., сопровождающееся чувством страха, дрожью в теле, учащенным сердцебиением, профузным потоотделением. Как правило, криз купируется самостоятельно через 10–15 минут без приема гипотензивной терапии [19]. Распространенность бессимптомных форм составляет около 10–17%, однако она может быть существенно недооценена, учитывая, что значительное число ФХЦ не диагностируется при жизни [20]. По данным L. Kérépékian и соавт. [21], более 80% ФХЦ при НФ1 бессимптомные (по данным других авторов [22] — только в 22% случаев), но, по мнению ряда авторов, имеют высокий риск злокачественного течения, что может указывать на необходимость скрининга пациентов посредством определения уровней в плазме крови или суточной моче метанефрина и норметанефрина, визуализирующего исследования надпочечников [21]. При НФ1 может встречаться и стойкая гипертензия [21]. Необходимо отметить, что одним из клинических вариантов ФХЦ является и гипотония, однако нам не встретилось описание такого случая при НФ1. Распространенность ФХЦ/ПГ у пациентов с НФ1 составляет, по разным данным, 0,1–5,7% [16]. ФХЦ/ПГ часто своевременно не диагностируется у пациентов с НФ1, поэтому истинная распространенность может быть выше, что демонстрируют большинство исследований [6]. В то же время отсутствие у некоторых пациентов главных диагностических критериев НФ1, в которые не входит ФХЦ/ПГ, не позволяет заподозрить данное заболевание и рекомендовать более расширенное обследование. Стоит отметить, что клинические проявления могут сильно различаться даже в пределах одной семьи. Вариабельность фенотипической экспрессии, вероятно, является результатом временного паттерна или второй поражающей мутации в локусе, соматического мозаицизма или присутствия модифицирующих генов [5].

Представляем клинический случай ФХЦ/ПГ у пациента с генетически подтвержденным диагнозом НФ1 и отсутствием типичных проявлений наследственной патологии, а также клинический случай ФХЦ/ПГ у пациентки с наличием яркой клинической картины НФ1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент К. 34 лет обратился с жалобами на повышение артериального давления до 200/110 мм рт. ст.

При осмотре: поведенческих, когнитивных расстройств не выявлено. Рост — 178 см, масса тела — 80 кг, индекс массы тела 25,2 кг/м². Кожные покровы чистые, пятен цвета «кофе с молоком» и нейрофибром выявлено не было.

Из сопутствующей патологии ранее диагностированы: аксиальная хиатальная грыжа 1-й степени, неосложненная; хронический поверхностный пангастрит; нарушение обмена билирубина неуточненное; гемангиома Th9; грыжи Шморля пояснично-крестцового отдела позвоночника; двустороннее варикоцеле; кисты верхних пазух.

Семейный анамнез пациента отягощен: у отца диагностирована артериальная гипертензия, перенес острый инфаркт миокарда в возрасте 50 лет с последующим аортокоронарным шунтированием, у матери также отмечалась артериальная гипертензия. Специфических для НФ1 симптомов у родственников не отмечает. Детей не имеет.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент отмечал кризовое повышение артериального давления. Кризы сопровождались побледнением конечностей, учащенным сердцебиением, выраженной головной болью, потливо-

стью, длились от нескольких секунд до нескольких минут, купировались самостоятельно без приема лекарственных препаратов. Появление кризового повышения артериального давления пациент отмечал в течение года, значимое ухудшение самочувствия с усилением головных болей на фоне повышения давления — в течение последних 3 мес перед госпитализацией. По месту жительства выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы — без патологии. По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено образование в проекции правого надпочечника 41х39 мм. Пациент направлен в специализированный стационар для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В ходе госпитализации по данным лабораторного обследования выявлено значительное повышение метилированных катехоламинов в суточной моче. Предварительно в амбулаторном порядке у пациента исключены первичный гиперальдостеронизм и эндогенный гиперкортицизм (альдостерон 210 пмоль/л, ренин 400 МЕД/л, калий 4,1 ммоль/л, кортизол крови утром после приема 1 мг дексаметазона — 40 нмоль/л, свободный кортизол в слюне вечером 4 нмоль/л), остальные результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные данные пациента К.

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Общеклинический анализ крови			
Эритроциты	5,1	10 ¹² кл./л	4,3–5,8
Гемоглобин	153	г/л	132–172
Лейкоциты	6,17	10 ⁹ кл./л	3,9–10
Тромбоциты	309	10 ⁹ кл./л	148–339
СОЭ	21	мм/ч	2–15
Биохимический анализ крови			
Калий	4,20	ммоль/л	3,5–5,1
Натрий	141	ммоль/л	136–145
Креатинин	83,5	мкмоль/л	63–110
рСКФ CKD EPI	105	мл/мин/1,73 м ²	
Мочевина	6,7	ммоль/л	3,2–7,4
Глюкоза	5,61	ммоль/л	3,1–6,1
Холестерин общий	7,4	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	5,491	ммоль/л	1,1–3
Триглицериды	1,12	ммоль/л	0,1–1,7
Белок общий	82	г/л	64–83
Кальций скоррект.	2,4	ммоль/л	2,15–2,55
25(ОН)витамин D	11	нг/мл	30–100
Гормональный анализ крови			
ТТГ	1,514	мМЕ/л	0,25–3,5
Анализ суточной мочи			
Норметанефрин	6190	мкг/сут	35–445
Метанефрин	3804	мкг/сут	25–312

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТТГ — тиреотропный гормон; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

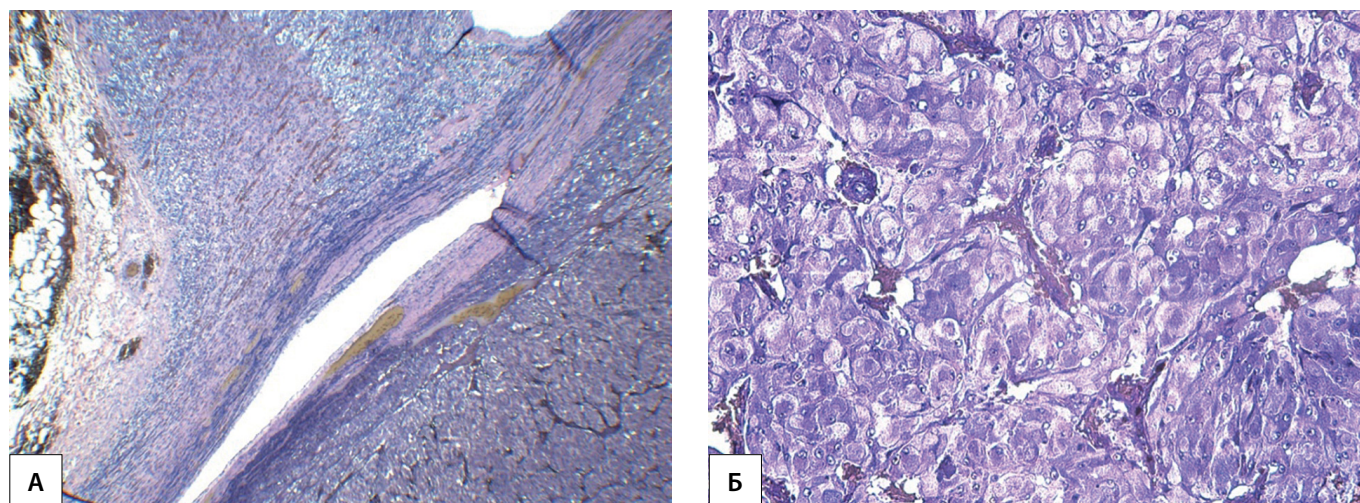


Рисунок 1. Гистологическое исследование операционного материала правого надпочечника (гематоксилин-эозин) пациента К. (А) — опухоль правого надпочечника, за пределами которой определяется ткань надпочечника с сохранной слоистой структурой (х40). (Б) — опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями различной давности (х200).

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, по результатам которой в правом надпочечнике визуализируется образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, размерами 38,6х39х46,8 мм, нативной плотностью до 39 HU, с наличием небольшого участка плотностью до 20 HU (участок некроза), образование активно накапливает контрастный препарат до 83 HU в артериальную и до 78 HU в венозную фазу исследования (оценить процент вымывания контрастного препарата не представляется возможным из-за отсутствия отсроченной фазы исследования на 15 мин). Образование плотно прилегает к заднему контуру нижней полой вены и к переднему контуру верхней трети правой почки. Таким образом, подтверждено наличие ФХЦ правого надпочечника. Иницирована терапия альфа-адреноблокаторами с постепенным увеличением дозы с 2 до 8 мг в сутки с положительным эффектом (отсутствие кризовых подъемов артериального давления на фоне приема препарата).

Пациенту выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью. При гистологи-

ческом исследовании макроскопически в правом надпочечнике определялся узел максимальным размером 5 см желтовато-бурого цвета с кистозной полостью, заполненной бурым содержимым. При микроскопическом исследовании определялась опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями различной давности, окруженная неравномерной по толщине фиброзной капсулой, четко отграничивающей от окружающей ткани сохранной слоистой структуры надпочечника (рис. 1 (А-Б)).

В послеоперационном периоде отменен доксазозин, на фоне чего регистрировались показатели артериального давления в пределах 120–130/70–80 мм рт. ст.

Учитывая молодой возраст манифестации ФХЦ, проведено секвенирование NGS-панели генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, по технологии NimbleGen (SeqCap EZ Prime Choice Library) на платформе Illumina MiSeq (гены *EGLN1*, *EGLN2*, *EPAS1*, *FH*, *H3F3A*, *HRAS*, *KIF1B*, *MAX*, *MDH2*, *MERTK*, *MET*, *NF1*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *VHL*). Выявлена мутация *NF1*: NM_000267: c.107C>G;p.T36S; rs199966218; HGMD CM054793 (рис. 2).

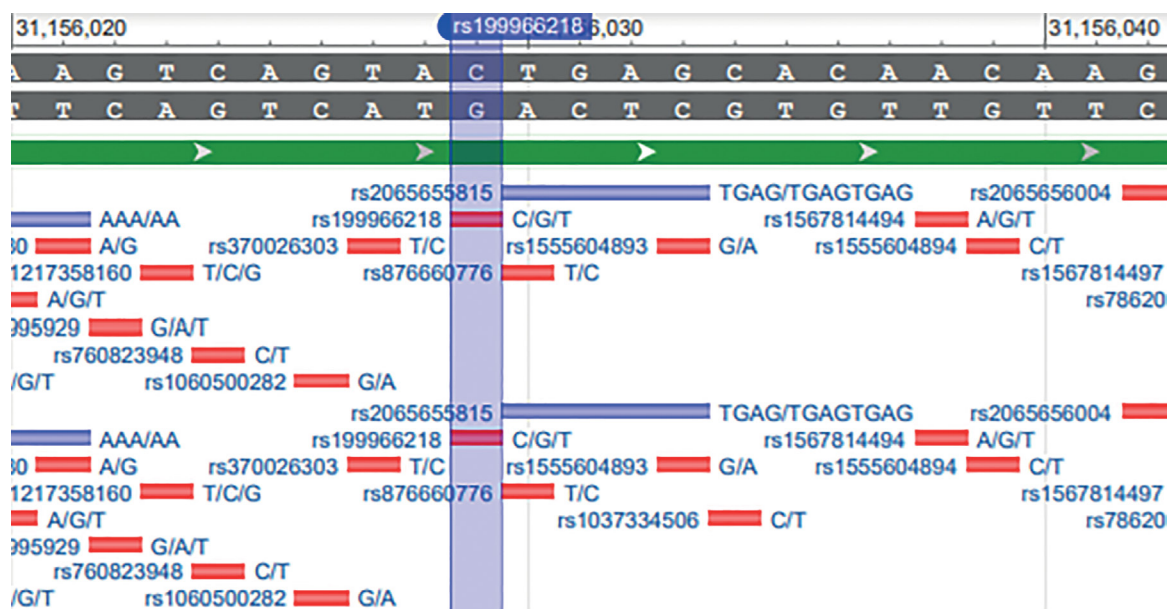


Рисунок 2. Мутация *NF1*: NM_000267: c.107C>G;p.T36 пациента К.

Учитывая результаты генетического исследования, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение, с учетом риска развития других компонентов заболевания: осмотр дерматологом (своевременное обнаружение и дифференциальная диагностика изменений кожных покровов), осмотр офтальмологом (с целью выявления узелков Лиша), денситометрия (исключение остеопороза).

В ходе динамического наблюдения в течение 3 лет ежегодно проводилось клиничко-лабораторное обследование, метанефрины в суточной моче в пределах нормальных значений. Других компонентов НФ1 не выявлено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка С. 40 лет обратилась с жалобами на периодическое повышение артериального давления максимум до 240/120 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью и самостоятельно купирующееся спустя 5–7 мин без приема медикаментозной терапии.

При осмотре: поведенческих, когнитивных расстройств не обнаружено. Рост 164 см, масса тела 61 кг, индекс массы тела 22,7 кг/м². Определяются многочисленные нейрофибромы всей поверхности тела, пятна «кофе с молоком» области спины, живота, голени (рис. 3–4).

Из сопутствующей патологии ранее диагностированы: мочекаменная болезнь, диффузные изменения почечных синусов.

Семейный анамнез по наличию острой сердечно-сосудистой и опухолевой патологии не отягощен. Отмечает наличие пятен цвета «кофе с молоком» в области спины у сына (10 лет). У дочери (12 лет) специфических симптомов заболевания не выявлено.

Из анамнеза известно, что наличие пятен цвета «кофе с молоком» в области спины, живота, нижних конечностей у пациентки с рождения. В возрасте 27 лет (сразу после первой беременности) отметила появление множественных нейрофибром в области спины с постепенным распространением на область живота и лица. Учитывая наличие патогномичных фенотипических



Рисунок 3. Множественные нейрофибромы области груди у пациентки С.



Рисунок 4. Нейрофибромы и пятна цвета «кофе с молоком» на спине у пациентки С.

признаков (наличие у пациентки не менее шести пятен цвета «кофе с молоком» более 15 мм, гиперпигментации подмышечной и паховой области), клинически диагностирован НФ1. Артериальная гипертензия с кризовым течением, сопровождающаяся выраженной головной болью, не поддающаяся медикаментозному лечению, с самостоятельным снижением артериального давления через 5–7 минут, развилась за 3 года до госпитализации. При лабораторном исследовании выявлено повышение метилированных катехоламинов: метанефрин свободный 2,11 нмоль/л (0,00–0,49); норметанефрин свободный 6,20 нмоль/л (0,00–0,89). При МСКТ органов брюшной

полости и забрюшинного пространства выявлено образование правого надпочечника плотностью 29–33 НУ с четкими ровными контурами, размерами 36х29 мм. Пациентка направлена в специализированный стационар для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В ходе госпитализации подтверждено наличие ФХЦ правого надпочечника с преобладанием норметанефринового типа секреции. Исключены эндогенный гиперкортицизм, первичный гиперальдостеронизм. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентки С.

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Клинический анализ крови			
Эритроциты	5,19	10 ¹² кл./л	4,3–5,8
Гемоглобин	146	г/л	132–172
Лейкоциты	10,19	10 ⁹ кл./л	3,9–10
Биохимический анализ крови			
Калий	4,1	ммоль/л	3,5–5,1
Натрий	140	ммоль/л	136–145
Креатинин	68	мкмоль/л	63–110
СКФ (СКД-EPI)	97	мл/мин/1,73 м ²	
Мочевина	3,2	ммоль/л	3,2–7,4
Глюкоза	10,03	ммоль/л	3,1–6,1
Холестерин общий	3,29	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	1,465	ммоль/л	1,1–3
Триглицериды	0,7	ммоль/л	0,1–1,7
Белок общий	81	г/л	64–83
Кальций скоррект.	2,46	ммоль/л	2,15–2,55
25 (ОН) Витамин D	4,41	нг/мл	30–100
Гормональный анализ крови			
Ренин (прямой)	32,4	мЕд/л	2,8–39,9
Альдостерон, в покое сидя	268	пмоль/л	69,8–1085,8
Ночной подавляющий тест с дексаметазоном — кортизол крови (утром) после приема 1 мг дексаметазона	24,34	нмоль/л	менее 50
Анализ суточной мочи			
Норметанефрин	8275,4	мкг/сут	35–445
Метанефрин	2634,8	мкг/сут	25–312
Кортизол	152,1	нмоль/сут	100–379
ПГТТ			
Глюкоза плазмы натощак	7,84	ммоль/л	< 6,1
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	6,01	ммоль/л	< 7,8
Гликированный гемоглобин			
Гликированный гемоглобин	6,0	%	4–6

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

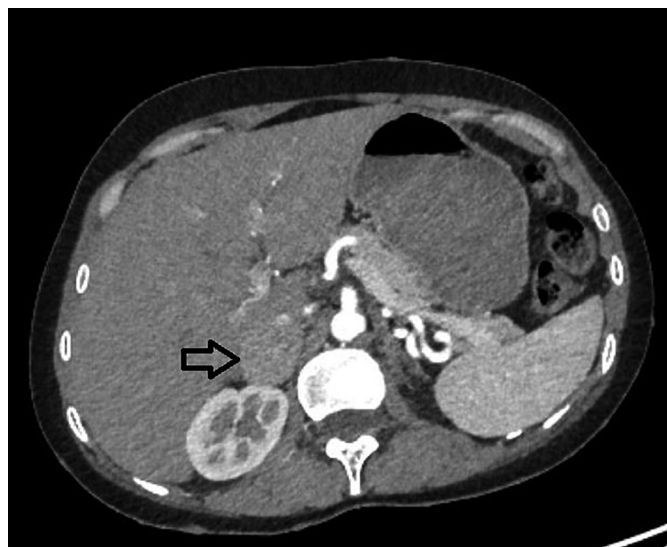


Рисунок 5. Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства пациентки С.

По данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением в правом надпочечнике визуализируется образование овальной формы (рис. 5), с четкими и ровными контурами, размерами 30x28x34 мм, плотностью до 50 HU, активно накапливающее контрастный препарат до 95 HU в артериальную фазу, до 84 HU — в веннозную. Абсолютный коэффициент вымывания 54%, относительный 27%. Образование плотно прилегает к нижней полой вене, печени, переднему контуру почки, сосудам почки.

Инициирована терапия альфа-адреноблокаторами с постепенным увеличением дозы с 1 до 4 мг в сутки с положительным эффектом в виде достижения целевых значений артериального давления без эпизодов кризового повышения. Дальнейшего увеличения дозы препарата не проводилось вследствие риска развития гипотонии. Также, в связи с двукратным выявлением гликемии на-

тощак более 7 ммоль/л за время наблюдения пациентки в отделении, диагностирован сахарный диабет; иницирована терапия препаратом из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Наиболее вероятно, заболевание является следствием ФХЦ (так как анамнестические данные о наличии нарушений углеводного обмена отсутствуют).

Учитывая наличие у пациентки НФ1, проведен осмотр офтальмологом, на поверхности радужки выявлены наличие мелких пигментированных узелков (узелки Лиша), миопия слабой степени обоих глаз. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Учитывая вероятность развития остеопоротических изменений при НФ1, пациентке рекомендовано проведение денситометрии в плановом порядке. Также рекомендована МРТ головного мозга (в связи с высоким риском развития глиомы зрительного нерва, нейрофибром головного мозга у данной когорты пациентов) и маммографии (с целью своевременного выявления новообразований молочных желез).

Пациентке проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия с опухолью. При гистологическом исследовании, макроскопически в правом надпочечнике определялся узел диаметром 3,5 см красно-коричневого цвета, эластичной консистенции (рис. 6, А, Б). При микроскопическом исследовании определялась опухоль альвеолярного строения из хромофинных клеток с очагами кровоизлияний, окруженная фиброзной капсулой, четко отграничивающей от окружающей ткани надпочечника структуру сохранной слоистой структуры (рис. 7, А, Б).

В послеоперационном периоде отменена терапия доксазолином, артериальное давление сохранялось в пределах целевых значений (110–120/75–85 мм рт. ст.). Пациентке рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска мутации *NF1* с последующим генетическим обследованием членов семьи первой степени родства. На момент настоящей публикации генетическое исследование не проведено.

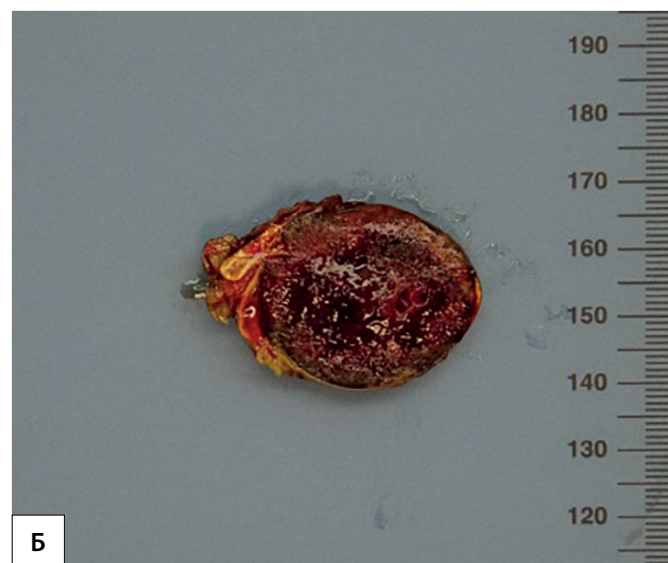


Рисунок 6. Макроскопическое исследование ткани правого надпочечника пациентки С.: А — надпочечник с наличием объемного образования; Б — вид на разрезе опухоли красно-коричневого цвета, по периферии которой определяется надпочечник с сохранной слоистой структурой.

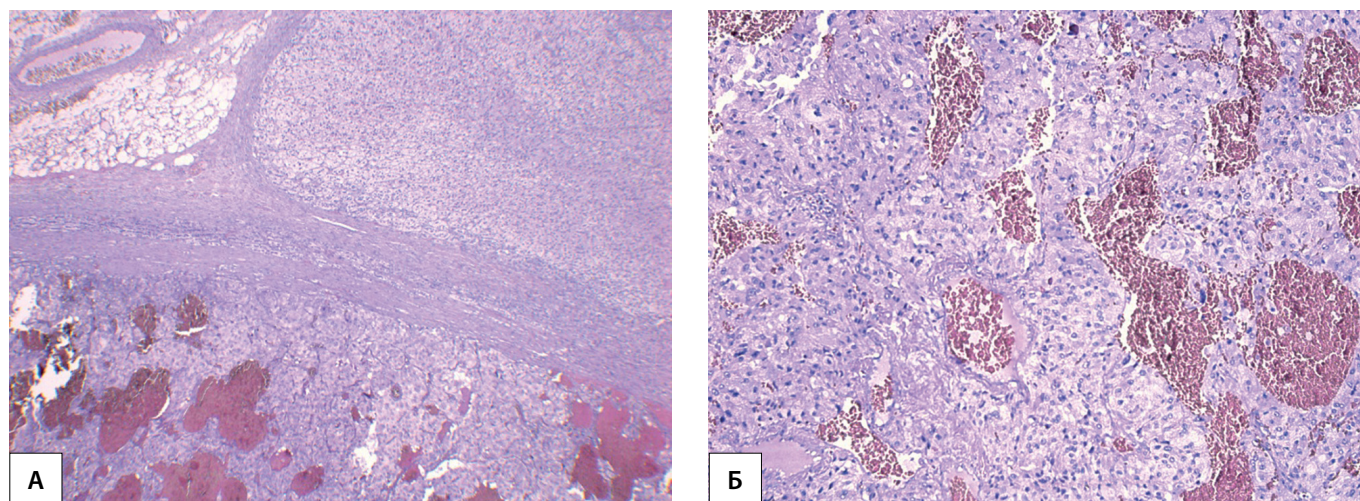


Рисунок 7. Гистологическое исследование операционного материала правого надпочечника (гематоксилин-эозин) пациентки С. А — опухоль правого надпочечника, за пределами которой определяется ткань надпочечника с сохранной слоистой структурой (x40); Б — опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями (x100).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье приведено описание двух пациентов с ФХЦ в рамках НФ1. В обоих случаях, в связи с кризовым повышением АД и значительным повышением метилированных производных катехоламинов, диагностика ФХЦ не представляла сложностей. В первом представленном клиническом случае у пациента отсутствовали типичные клинические проявления, характерные для НФ1. Однако наличие ФХЦ/ПГ и настороженность относительно генетической природы заболевания вследствие молодого возраста пациента позволили своевременно диагностировать НФ1 и спланировать регулярное скрининговое обследование больного (табл. 3).

Распространенность выявленной у первого описанного нами пациента мутации составляет 0,0002728 (GnomAD). Данный вариант впервые описан Yejun C. и соавт. в 2005 г. у двух пациентов с НФ1 из одной семьи в Китае [29]. Авторы не приводят клинической характеристики участников исследования, в связи с чем, провести сравнение с описанным нами пациентом не представляется возможным. Другие случаи больных НФ1 с данной мутацией в настоящее время не опубликованы.

Необходимо отметить, что в базе данных ClinVar обнаруженный вариант не классифицирован как патогенный. Однако недопустимо игнорировать зарегистрированную нами мутацию. Не исключено, что накопление информации о данной мутации (в совокупности с нашим клиническим случаем) позволит в будущем отнести выявленный вариант к патогенным.

Продолжительность жизни при НФ1 на 8–20 лет короче, чем в общей популяции, главным образом за счет развития злокачественных новообразований [3]. В связи с чем пациенты с НФ1 нуждаются в тщательном обследовании и динамическом наблюдении в течение всей жизни.

Помимо злокачественных новообразований, снижение продолжительности и качества жизни пациентов обусловлено другими входящими в его состав заболеваниями: стеноз почечных артерий и пороки сердца, костные аномалии, включающие дисплазию длинных костей

и крыльев клиновидной кости, псевдоартрозы, специфическое несращение переломов, что приводит к ампутации и инвалидизации пациентов. У 4–13% пациентов диагностируется эпилепсия, которая часто с трудом поддается лечению. Такие аномалии развития ЦНС, как стеноз силвиева водопровода и аномалия Арнольда–Киари 1-го типа, у пациентов с НФ1 могут потребовать хирургического вмешательства. Есть данные, что наличие НФ1 увеличивает риск болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30].

У представленного нами первым пациента на момент обследования злокачественные новообразования не выявлены, данных за другие аномалии, увеличивающие риск преждевременной смерти, также не получено. После проведенного радикального лечения ФХЦ показатели артериального давления соответствуют целевым, что свидетельствует о низком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, предполагается благоприятный прогноз заболевания. Однако пациент требует тщательного динамического наблюдения для своевременного выявления рецидива ФХЦ и обнаружения других возможных компонентов НФ1.

Данный клинический пример еще раз подтверждает необходимость проведения генетического обследования всем пациентам с ФХЦ/ПГ из группы риска (молодой возраст до 35 лет, первично-множественное и злокачественное поражение, рецидивирующее течение, сопутствующая опухолевая патология). При этом типичные клинические проявления заболевания в данной ситуации не имеют ведущего значения. Вместе с тем, учитывая фенотипический полиморфизм заболевания даже в пределах одной семьи, необходимо понимать важность проведения генетического тестирования детей пациентов, что обеспечивает возможность ранней диагностики заболевания, качественного наблюдения пациента на предмет злокачественной трансформации и проведения своевременного лечения.

Клинические симптомы НФ1 во втором представленном случае (наличие пятен цвета «кофе с молоком» более 15 мм, гиперпигментации подмышечной и паховой области, узелков Лиша), а также отсутствие у пациентки

Таблица 3. Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с НФ1 [23–28, адаптировано авторами]

Наличие симптома НФ1	Обследование	Вмешательство
Пятна «кофе с молоком» и гиперпигментация складок кожи	- осмотр кожного покрова; - направление к дерматологу	- не требуется; - при необходимости рассмотреть возможность косметической коррекции
Кожные нейрофибромы	- осмотр кожного покрова; - направление к дерматологу	- при наличии симптоматики (болезненность, зуд) или выраженного косметического дефекта: электро- или лазеркоагуляция или хирургическое удаление или рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения
Узелки Лиша	- осмотр офтальмолога с щелевой лампой	- лечение не требуется. Выявление узелков Лиша является простым, неинвазивным и недорогим методом точной диагностики НФ1, но не имеет клинического значения. Однако, остается спорным вопрос об ассоциации узелков Лиша со степенью тяжести кожных проявлений.
Плексиформные нейрофибромы	- ежегодное физикальное и неврологическое обследование; - ежегодное МРТ с контрастированием пораженной области или МРТ всего тела	- при умеренном и высоком риске прогрессирования/злокачественной трансформации, в том числе при усилении симптомов (боль, функциональные расстройства, косметический дефект) направить к нейрохирургу, ортопеду или пластическому хирургу с целью удаления образований или рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения; - симптоматическое лечение симптомов
Злокачественное образование оболочки периферического нерва	- МРТ с контрастированием пораженной области; - ПЭТ для определения степени поражения; - биопсия и гистологическое исследование образования; - направить к онкологу	- комплексное лечение: химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое вмешательство; - рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения
Глиома зрительного нерва (ГЗН)	- дети без ГЗН — ежегодный осмотр офтальмолога до 8-летнего возраста, после 8 лет — 1 раз в 2 года; - МРТ орбит и головного мозга при выявлении ГЗН	- направить к онкологу при выявлении ГЗН для лечения; - для детей с ГЗН ежегодный офтальмологический осмотр каждые 3 мес в течение первого года, каждые 6 месяцев при стабильном течении заболевания до 8 лет, далее до 18 лет — 1 раз в год в случае стабильного течения заболевания
Поведенческие и когнитивные нарушения	- направить к психологу с целью проведения нейрокогнитивного тестирования; - направить к психиатру при необходимости	- при необходимости помощь в обучении, физиотерапия, трудотерапия и логопедия; - рассмотреть возможность фармакологического лечения поведенческих нарушений
Сколиоз, псевдоартроз длинных костей	- рентгенография пораженной области	- направить к хирургу-ортопеду; - при необходимости рассмотрение вопроса о проведении коррекционной операции
Остеопения / остеопороз	- денситометрия; - 25(ОН) витамин D	- препараты кальция + колекальциферол ± бисфосфонаты; - регулярное проведение денситометрии
Артериальная гипертензия (АГ)	- ежегодное измерение артериального давления в амбулаторных условиях (у пациентов с фенотипическими проявлениями НФ1, в группах риска, у родственников первой линии), в том числе в детском возрасте	- обследования с целью исключения эндокринных причин АГ
Рак молочной железы	- ежегодная маммография с 30 лет	- агрессивное лечение рака молочной железы, в том числе рассмотрение возможности двусторонней мастэктомии после подтверждения диагноза

выявленных плексиформных нейрофибром, выраженной неврологической симптоматики, позволяющей предположить наличие точечной мутации, что может ассоциироваться с более «мягким» течением заболевания и благоприятным прогнозом. Вместе с тем, основываясь на предоставленных клинических признаках, четко определить тип мутации не представляется возможным в силу высокой клинической гетерогенности заболевания и отсутствия большого количества достоверно выявленных четких корреляций между типом мутации и фенотипическими проявлениями. Как и в первом случае, требуется наблюдение.

Несмотря на то что диагноз НФ1 у пациентки верифицирован на основании клинических данных, ей рекомендовано проведение генетического тестирования с целью последующего прицельного поиска обнаруженной мутации у родственников первой линии. В первую очередь исследование показано сыну, у которого выявлены начальные клинические проявления заболевания в виде пятен цвета «кофе с молоком» области спины. Дочь пациентки на момент публикации не имеет специфических кожных проявлений заболевания, однако, учитывая высокую вариабельность клинической симптоматики и фенотипических проявлений даже в пределах одной семьи, тоже может иметь мутацию в гене *NF1*, что требует проведения генетического исследования. При выявлении мутации обследование детей пациентки следует провести по рекомендациям, представленным в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина НФ1 крайне разнообразна, от типичных клинических проявлений до бессимптомного носительства. При этом своевременная диагностика заболевания имеет важное значение ввиду возможного развития злокачественных опухолей и других инвалидизирующих состояний. Поскольку заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, это обязательно необходимо объяснить пациенту для обследования членов семьи первой степени родства и последующего репродуктивного планирования. Поскольку ФХЦ/ПГ может являться единственным проявлением заболевания, генетическое тестирование приобретает ключевую роль в диагностике НФ1, особенно для пациентов из группы риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Не указан.

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

Согласие пациента. Пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Seo Y, Jeong Y, Kim DY, et al. A novel neurofibromatosis type 1 (*NF1*) mutation in a patient with *NF1* and pheochromocytoma. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):214-217. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.256>
- Пахомова Д.К., Дундукова Р.С., Кужина Д.Т., и др. Распространенность нейрофиброматоза 1 типа и значение мероприятий для его раннего выявления // *International Scientific And Practical Conference World Science*. — 2017. — Т. 5. — №21. — С. 22-24. [Pakhomova DK, Dundukova RS, Kuzhina DT, et al. Rasprostranennost' neurofibromatoza 1 tipa i znachenie meropriiati dlia ego rannego vyavleniia. *International Scientific And Practical Conference World Science*. 2017;5(21):22-24. (In Russ.)].
- Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валиев Р.Р. и др. Нейрофиброматоз 1 типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан) // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2021. — Т. 8. — №1. — С. 17-25. [Mustafin RN, Bermisheva MA, Valiev RR, et al. Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan). *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(1):17-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25>
- Максимова Ю.В., Дульцева Д.М., Гарный В.Е., и др. Нейрофиброматоз 1-го типа в Западной Сибири, распространенность, особенности клинических проявлений // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №8. — С. 94-98. [Maximova YuV, Dul'tseva DM, Garny VE, et al. Type 1 neurofibromatosis in Western Siberia, prevalence, features of clinical manifestations. *Pharmateca*. 2021;28(8):94-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.94-98>
- Скварская Е.А. Нейрофиброматоз: этиология, патогенез, лечение // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2014. — Т. 5. — №2. — С.56-63. [Skvarkaya EA. Neurofibromatosis: etiology, pathogenesis, treatment. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014;5(2):56-63. (In Russ.)].
- Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):141-149. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13163>
- Карандашева К.О., Пашченко М.С., Демина Н.А., и др. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №5. — С. 28-36. [Karandasheva KO, Pashchenko MS, Demina NA, et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Medical genetics*. 2019;18(5):28-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.28-36>
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17004. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
- Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010;31(6):E1506-E1518. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21271>
- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007;80(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.1086/510781>
- Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat*. 2015;36(11):1052-1063. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22832>
- Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin Genet*. 2015;87(5):401-410. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12498>
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):1035-1054. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Petr EJ, Else T. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0065-4>
- Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract*. 2014;20(8):792-796. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13417.OR>

16. Al-Sharefi A, Perros P, James RA. Pheochromocytoma/ paraganglioma and adverse clinical outcomes in patients with neurofibromatosis-1. *Endocr Connect*. 2018;7(10):R254-R259. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0208>
17. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С.15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Beltsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
18. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101346>
19. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 63-71. [Beltsevich DG, Troshina EA, Iukina MI. Pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):63-71. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056163-71>
20. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyaninov EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):8-17. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl20226818-17>
21. Ollero García-Agulló D, Iriarte Beroiz A, Rojo Alvaro J, et al. Familial pheochromocytoma associated to neurofibromatosis type 1. *Endocrinology Nutr*. 2013;60(7):421-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.08.015>
22. Képénékian L, Moggetti T, Lifante J-C, et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):335-344. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
23. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(7):671-682. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.28>
24. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5):421-422. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>
25. Senthikumar VA, Tripathy K. *Lisch Nodules*. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32491492.
26. Boley S, Sloan JL, Pemov A, Stewart DR. A quantitative assessment of the burden and distribution of Lisch nodules in adults with neurofibromatosis type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5035-5043. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.09-3650>
27. Lohkamp L-N, Parkin P, Puran A, et al. Optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary entity, posing dilemmas in diagnosis and management multidisciplinary management of optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Front Surg*. 2022;9(5):421-422. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.886697>
28. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(1):S23-S32. doi: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000550>
29. Cai Y, Fan Z, Liu Q, et al. Two novel mutations of the NF1 gene in Chinese Han families with type 1 neurofibromatosis. *J Dermatol Sci*. 2005;39(2):125-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.05.003>
30. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:799-811. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7(495)668-2073; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Авсиевич Екатерина Сергеевна, ординатор [Ekaterina S. Avsievich, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-650X>; e-mail: ekaterina-avsievich@yandex.ru

Пушкарева Анастасия Станиславовна, ординатор [Anastasiia S. Pushkareva, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; eLibrary SPIN 1996-5308; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>;

eLibrary SPIN-код: 7373-2602; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Yekaterina V. Bondarenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 13.05.2022. Рукопись одобрена: 03.11.2022.

Received: 13.05.2022. Accepted: 03.11.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Авсиевич Е.С., Пушкарева А.С., Нуралиева Н.Ф., Бондаренко Е.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Avsievich ES, Pushkareva AS, Nuralieva NF, Bondarenko EV, Platonova NM, Beltsevich DG, Troshina EA. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine surgery*. 2021;15(3):30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ



© А.А. Бубнов^{1,2*}, К.Ю. Слащук², Е.А. Ширшин³, В.Ю. Тимошенко^{1,3}

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Инженерно-физический институт биомедицины, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

На сегодняшний день в рейтинге распространенности эндокринопатий щитовидная железа (ЩЖ) прочно удерживает 2-е место, уступая лишь диабету. При лечении патологий, связанных с данным органом, выделяют три подхода: медикаментозный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Среди этих направлений хирургический метод признан наиболее эффективным, но при этом он сопряжен с наибольшими рисками возникновения осложнений. Наиболее частыми осложнениями при данном методе лечения являются повреждение возвратного гортанного нерва и непреднамеренная травматизация или удаление здоровой околощитовидной железы (ОЩЖ), которые могут повлечь за собой нежелательные эффекты: гипопаратиреоз (транзиторный или хронический) и гипокальциемию. В настоящей обзорной статье рассматриваются актуальные методы интраоперационной оптической визуализации ОЩЖ, анализируются фундаментальные основы таких методов, их преимущества и недостатки. Показано, что флуоресцентные методы в красной и ближней инфракрасной областях спектра с использованием экзогенных красителей обладают существенной значимостью для эндокринной хирургии, так как позволяют улучшить идентификацию ОЩЖ и снизить риск послеоперационных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: околощитовидные железы; интраоперационная визуализация; экзогенные флуорофоры; спектроскопия; термография; автофлуоресценция.

INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING ENDOCRINE SURGERY

© Aleksandr A. Bubnov^{1,2*}, Konstantin Yu. Slashchuk², Evgeny A. Shirshin³, Viktor Yu. Timoshenko^{1,3}

¹National Research Nuclear University «MEPhI», Engineering Physics Institute of Biomedicine, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Nowadays, diabetes and diseases of thyroid gland take place on the first two stage in the rank of all endocrine diseases. There are 3 directions to treat thyroid glands pathologies such as: using special pills which substitute natural thyroid hormones, surgery and radioiodine therapy. It has proven that surgery of thyroid gland is the most effective method among considering upper. At the same time, it is associated with the greatest risks of complications. The most common injuries are damage to the recurrent laryngeal nerve and unintentional traumatization or removal of a healthy parathyroid gland. Parathyroid gland is a critical organ during thyroid surgery. It means that all negative reaction nearby the structure can lead to development different complications: hypoparathyroidism (transient or chronic) and hypocalcemia. In this article is considered actual methods of intraoperative optical visualization of parathyroid glands. The fundamental foundations of such methods, their advantages and disadvantages are also analyzed. It is shown that fluorescent methods in the red and near infrared regions of the spectrum using exogenous dyes have essential importance for endocrine surgery, as they allow to improve identification and reduce the risk of postoperative complications.

KEYWORDS: parathyroid glands; intraoperative imaging; exogenous fluorophores; spectroscopy; thermography; autofluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринопатий занимают, после сахарного диабета, 2-е место в мире. На сегодняшний день распространенность заболеваний ЩЖ, злокачественных и доброкачественных, составляет около 2732 на 100 000 населения [1]. В настоящее время в клинической практике широко применяются три метода лечения заболеваний ЩЖ: консервативный (медикаментозный), хирургический и терапия радиоактивным

йодом [2–4]. Применение каждого из них обусловлено индивидуальной клинической картиной заболевания.

Среди методов лечения заболеваний ЩЖ хирургический метод признан высокоэффективным, но в то же время ассоциирован с наибольшими рисками возникновения осложнений, связанных с парезом возвратного гортанного нерва, а также с удалением или травматизацией околощитовидных желез (ОЩЖ) [5]. Для снижения частоты парезов и параличей возвратного гортанного нерва применяют метод нейромониторинга, который достаточно хорошо зарекомендовал себя при операциях на ЩЖ [6].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В настоящее время остро стоит вопрос, связанный с травматизацией или нежелательным удалением ОЩЖ при операциях на ЩЖ, в результате чего могут развиваться гипопаратиреоз, транзиторный или хронический, и гипокальциемия [7]. По данным литературы, доля транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии достигает (иногда превышает) 30%, транзиторный гипопаратиреоз встречается примерно у 5–15% пациентов, в то время как частота хронического гипопаратиреоза составляет порядка 2–5% случаев [8]. Снижение или отсутствие выработки паратиреоидного гормона приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии, что, в свою очередь, влечет за собой ряд серьезных негативных системных изменений в организме. В случае развития постоянной формы послеоперационного гипопаратиреоза требуется коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена, что существенно снижает качество жизни пациентов, делает необходимым пожизненный прием препаратов кальция и витамина D и может привести к ряду ассоциированных осложнений в других органах и системах организма.

На данный момент методика оценки интраоперационного уровня паратгормона и использование гистохимической флуоресцентной микроскопии при анализе срезов удаленной ткани ЩЖ являются основными способами прогнозирования нежелательных эффектов, вызванных хирургическим вмешательством [9, 10]. Однако эти методы не дают информации о локализации ОЩЖ, ограничиваясь индикацией факта нежелательного воздействия (травма или удаление ОЩЖ), что не позволяет предотвратить травматизацию ОЩЖ. Поэтому интраоперационная визуализация ОЩЖ при операциях на ЩЖ — ключ к снижению риска послеоперационных осложнений.

Интерес к интраоперационной визуализации ОЩЖ с использованием оптических методов возник еще в 2011 г. Группа ученых из США опубликовала работу

о наличии автофлуоресценции (АФ) у ОЩЖ [11]. Тогда впервые заговорили об использовании флуоресценции как индикатора для локализации ОЩЖ. С того момента наблюдается устойчивый рост применения флуоресцентной навигации при тиреоидэктомии (рис. 1).

На сегодняшний день АФ и флуоресценция, возникающая при активации контрастных веществ, например, экзогенных красителей, лежат в основе любых методов и приборов, используемых для интраоперационной визуализации ОЩЖ [12]. При этом такие методы пока все еще не обеспечивают 100% идентификации ОЩЖ интраоперационно, что требует их дальнейшего развития, включая усовершенствование используемой техники [13].

В настоящей статье рассмотрены фундаментальные основы, преимущества и недостатки существующих методов интраоперационной визуализации ОЩЖ, прежде всего флуоресцентных методов, а также анализируется потенциальная применимость термо-автофлуоресцентных систем, использующих мультимодальный подход к визуализации ОЩЖ.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МЕТОДОВ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Явление люминесценции начинается с поглощения фотона молекулой и перехода ее в возбужденное состояние. При этом вероятность перехода на тот или иной уровень определяется энергией поглощенного фотона. Часть поглощенной энергии переходит в тепло, а часть — испускается в виде люминесценции. По вероятности оптических переходов люминесценция делится на флуоресценцию (синглетный переход, имеющий наибольшую вероятность) и фосфоресценцию (триплетно-синглетный переход, обладающий более низкой вероятностью). В практических целях применяется флуоресценция как более вероятный процесс.

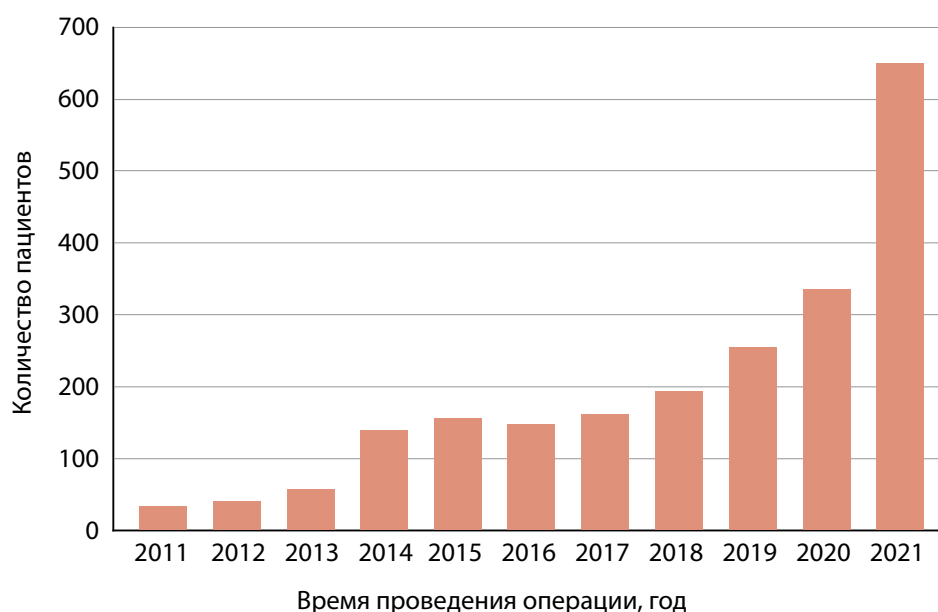


Рисунок 1. Число случаев применения метода интраоперационной флуоресцентной визуализации ОЩЖ при тиреоидэктомии (по данным Scopus, поиск по запросу: Intraoperative AND Imaging OR Identification AND Parathyroid AND Thyroidectomy).

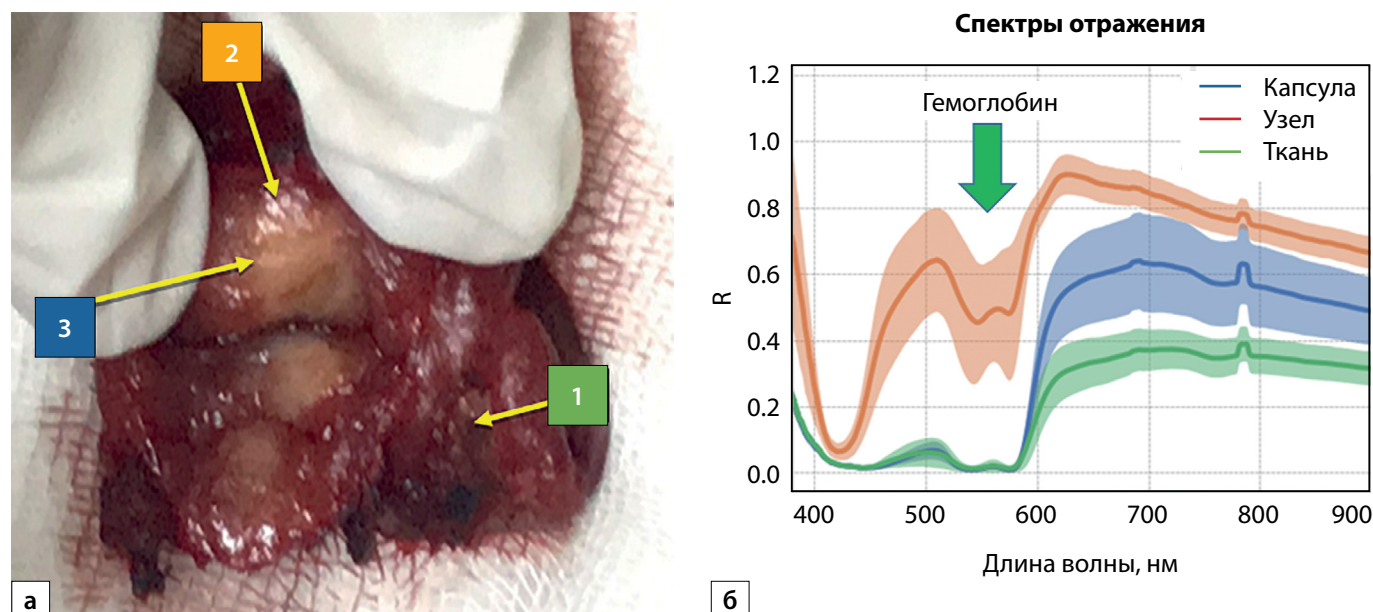


Рисунок 2. а — фотография ЩЖ при операции: 1 — нормальная ткань; 2 — узел; 3 — капсула узла; б — типичные спектры отражения света для тонких срезов ткани ЩЖ с узловыми образованиями.

В теле человека основными поглотителями оптического излучения являются гемоглобин и вода [14, 15]. Видимый свет с длиной волны короче 650 нм сильно поглощается гемоглобином (рис. 2), а инфракрасный свет с длиной волны более 900 нм сильнее поглощается молекулами воды [16]. Ближний инфракрасный диапазон от 650 до 900 нм, так называемое первое окно прозрачности (NIR-1), является таковым из-за относительно низкого оптического поглощения гемоглобина и воды. Этот диапазон длин волн и применяется для флуоресцентной визуализации ОЩЖ [16].

АФ биологической структуры — явление, в основе которого лежит возбуждение собственной флуоресценции ткани посредством действия на него света. АФ тканей происходит за счет наличия в них остатков ароматических аминокислот (триптофана, тирозина, фенилаланина) [17].

ОЩЖ обладают уникальной АФ в ближней инфракрасной области спектра, что можно использовать для идентификации ОЩЖ во время операции. Впервые АФ ОЩЖ обнаружили 10 лет назад [11]. Однако природа флуорофора, ответственного за АФ ОЩЖ, до конца не исследована. Установлено, однако, что молекулярным источником АФ служат продукты окисления аминокислот, белков, ДНК и других компонентов клеток ОЩЖ. Сигнал АФ ОЩЖ возникает при возбуждении ткани в ближней инфракрасной области спектра (около 800 нм) и регистрируется на длине волны около 820 нм. При этом амплитуда сигнала от ОЩЖ в 2–11 раз выше, чем от окружающих тканей [16, 18]. Данный метод идентификации ОЩЖ дает возможность в 83–90% случаев успешно определить локализацию ОЩЖ при операции на ЩЖ [19, 20].

В настоящее время метод АФ является наиболее перспективным, но при этом он обладает некоторыми недостатками, среди которых такие, как: 1) наличие ложноположительных результатов вследствие АФ бурого жира, 2) весьма низкий уровень сигнала вследствие поглощения света поверхностным слоем жировой ткани, 3) отсутствие информации о перфузии и оксигенации ткани ОЩЖ [21].

До настоящего времени для интраоперационной флуоресцентной визуализации нормально функционирующих ОЩЖ при операциях на ЩЖ применяли методы, в основе которых лежало только явление флуоресценции. При этом каждый из них обладал своими достоинствами и недостатками. Как было показано выше, наибольшее количество ОЩЖ при тиреоидэктомии визуализируется при помощи АФ ОЩЖ. Однако процент выявленных ОЩЖ может достигать 90%, что позволяет вести работы по совершенствованию метода [20]. Мультимодальный подход может быть ключом к повышению эффективности метода.

Термография является одним из методов диагностики, который в середине 80-х гг. XX в. изучали как потенциальный инструмент для предоперационной визуализации аномально функционирующих ОЩЖ. При этом нормально функционирующие ОЩЖ и ЩЖ не визуализировались. Причиной этого являлись, по-видимому, недостаточно высокое пространственное разрешение и чувствительность имеющихся приборов, не выявляющих контраст между тканями ЩЖ и ОЩЖ. В то же время интраоперационная термография способна выявить различие между окружающими тканями и ОЩЖ в операционном поле. Благодаря недавним исследованиям, связанным с применением индоцианина зеленого (ICG), было установлено, что перфузия ОЩЖ выше чем у ЩЖ [22]. Также существенным является тот факт, что по данным ультразвукового исследования в режиме доплеровского картирования было установлено наличие более интенсивного кровотока в ОЩЖ, чем в лимфатических узлах [23]. В силу того, что кровоснабжение ОЩЖ интенсивнее, чем у окружающих тканей, можно сделать вывод о более высокой температуре данной структуры и, как следствие, о возможности визуализации методом термографии.

Основываясь на ранее сделанных выводах, можно прогнозировать скорое создание гибридного метода интраоперационной визуализации ОЩЖ, который будет основан на сочетании АФ и термографии. В этом случае детектирование АФ-компоненты (пика флуоресценции

ОЩЖ) даст возможность усилить контраст при термографии. Это связано с более характерным «хвостом» в спектре поглощения ОЩЖ в диапазоне длин волн 600–850 нм, чем у окружающих тканей (щитовидная железа, жировая клетчатка) [24]. Большее поглощение энергии ведет к нагреву ткани и к последующему выделению тепла в инфракрасном диапазоне длин волн, которое можно детектировать с помощью тепловизора.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФЛУОРОФОРОВ

ICG — экзогенный флуорофор, который представляет собой водорастворимый трикарбоцианиновый краситель. Данное вещество является контрастным агентом, быстро связывается с белками плазмы крови и переносится β -аполипопротеином. ICG был разработан и применялся в медицине с 50-х гг. XX в. для количественной оценки функции сердца и печени [25]. Флуоресцентный метод основывался на детектировании ICG в крови [15]. Первые исследования, связанные с использованием этого вещества для интраоперационной флуоресцентной визуализации, начали проводиться в первое десятилетие XI в. и были направлены на оценку перфузии различных тканей [16]. Лишь в 2014 г. была изучена возможность применения ICG для идентификации ОЩЖ благодаря их высокой перфузии по сравнению с окружающими тканями [26].

ICG обладает достаточно узкой полосой возбуждения, от 780 до 805 нм, а спектральный максимум флуоресценции детектируется на длинах волн 820–835 нм [27, 28]. Смещение максимума зависит от состава среды, температуры. Клиническая реализация методики начинается с внутривенного введения флуорофора. После его распределения в организме и накопления в области патологических образований ОЩЖ в течение, как правило, 1–10 мин осуществляется его возбуждение сканирующим лазерным пучком с длиной волны в диапазоне 780–805 нм. Сигнал флуоресценции, как правило, интегрированный по спектру, регистрируется ИК-видеокамерой, что позволяет получить изображение в процессе операции. В качестве примера на рис. 3 приведены интраоперационные изображения ЩЖ после введения и накопления ICG, полученные в рассеянном белом све-

те с помощью обычной видеокамеры в видимом диапазоне спектра (рис. 3, а) и флуоресцентное изображение, снятое ИК-камерой (рис. 3, б). Видно, что контраст значительно выше в последнем случае.

Согласно опубликованным работам по интраоперационной визуализации ОЩЖ, выявлено, что точность определения ОЩЖ с использованием ICG в качестве контраста составляет 73,5–84% [20, 29]. При этом уровень ложноотрицательных результатов составляет около 6%.

Среди экзогенных флуорофоров ICG занимает ведущее место в клинической практике [20]. Однако существуют некоторые недостатки его применения, которые влияют на точность идентификации ОЩЖ при тиреоидэктомии: 1) его фоновая флуоресценция в ЩЖ и в поверхностных кровеносных сосудах, препятствующая обнаружению ОЩЖ; 2) ложноотрицательные результаты, в случаях, когда ОЩЖ не захватывает ICG; 3) возможность накопления ICG в лимфатических узлах [30].

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) является естественным предшественником флуоресцентного протопорфирина в пути синтеза соединений порфиринов с двухвалентным железом (гемов) [20]. Впервые 5-АЛК была выделена в 1953 г., однако первая работа, в которой была указана возможность интраоперационного обнаружения ОЩЖ при помощи 5-АЛК, была опубликована в 2006 г. [31]. Активация данного флуорофора происходит в видимом диапазоне 375–400 нм, а флуоресценция наблюдается в красной области спектра 635 нм [32, 33]. Поглощение 5-АЛК в ОЩЖ можно объяснить большим количеством митохондрий в клетках ОЩЖ [34, 35].

Реализация методики флуоресцентной визуализации начинается с перорального введения 5-АЛК. При этом визуализация ОЩЖ возможна через 1–8 ч после приема 20–30 мг/кг 5-АЛК. Синий свет применяют для возбуждения протопорфирина IX, флуоресцентного метаболита 5-АЛК. В результате наблюдают ярко-красную флуоресценцию через оптический фильтр. При этом точность определения ОЩЖ составляет около 87% [36].

Несмотря на приемлемую точность в идентификации ОЩЖ, данный флуоресцентный агент обладает рядом недостатков: 1) необходимость защиты пациентов от прямого воздействия света (инсоляции) в течение 24–48 ч

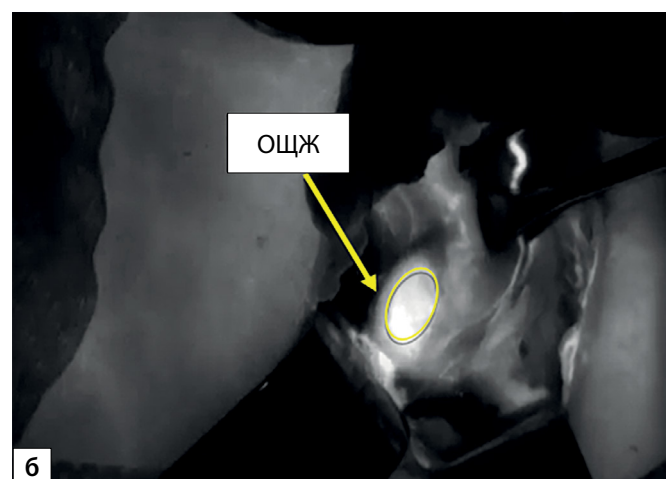
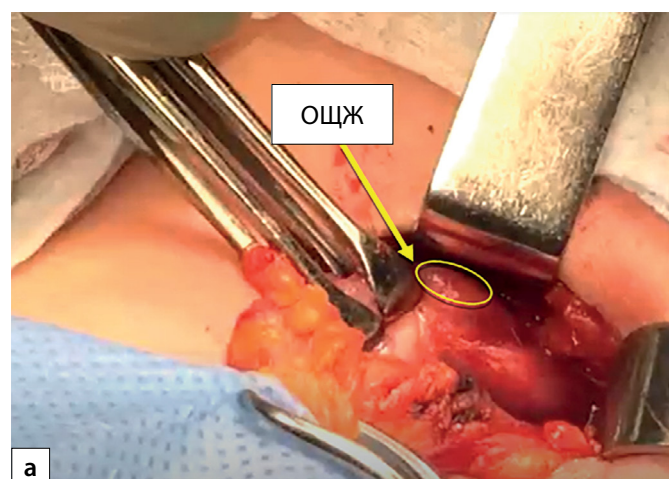


Рисунок 3. Примеры изображений ОЩЖ при введении ICG. а — визуализация в белом свете; б — флуоресцентная визуализация в инфракрасном диапазоне.

Таблица 1. Основные технические характеристики существующих приборов для интраоперационной флуоресцентной визуализации

Прибор	Длины волн возбуждения, нм	Технические характеристики
STORZ Rubina	690–790	1) Ксеноновая лампа; 2) детектирование сигнала флюоресценции на синем канале; 3) CCD-камера (TImage1 H3-Z Full HD, Карл Шторц); 4) 3D-эндоскопия; 5) возбуждение флюоресценции с ICG и АФ в ближнем ИК-диапазоне; 6) система оснащена специальным фильтром для оптимального обнаружения белого света и флуоресценции в ближнем ИК-диапазоне, при этом полностью блокируя возбуждающий свет в ближнем ИК-диапазоне
SPY Elite		1) Светоизлучающий диод; 2) CCD-камера с линзой, которая фильтрует свет с длиной волны 830 нм; 3) максимальная выходная мощность лазера 119 мВт на длине волны 805 нм (расхождение пучка 40 град.); 4) разрешение 1080 пикселей при 60 кадров/с; 5) поле зрения 19×12,7 см ² ; 6) углы обзора 0, 30, 45°
PINPOINT		1) Лазерный диод; 2) 4 эндоскопа с углами обзора 0, 30, 45, 75°; 3) разрешение 1080 пикселей при частоте 60 кадров в секунду; 4) угол обзора 70°; 5) максимальная выходная мощность лазерного диода 40 мВт
FLUOBEAM-800	750	1) Мощность лазера 5 мВт/см ² на длине волны 750 нм; 2) высокочастотный фильтр, пропускающий сигнал на длине волны более 830 нм; 3) CCD-камера; 4) поле зрения 10×7,5 см ² ; 5) ограничение по скорости приема изображений — 10 кадров/с

после процедуры, чтобы избежать фотосенсибилизации и других фототоксических воздействий на кожу и глаза; 2) влияние на процессы синтеза ферментов печени, что может привести к тошноте и рвоте [37].

Метиленовый синий (МС) — тиазиновый краситель, также известный как хлорид метилтиониния [38]. Первое упоминание о МС как о вероятном инструменте для интраоперационной визуализации ОЩЖ было опубликовано еще в 1971 г. [39]. Данный краситель излучает свет в инфракрасной области спектра с пиком флуоресценции на длине волны 600–710 нм, а возбуждение происходит в диапазоне 550–690 нм [40–42]. Эмпирически была установлена возможность ОЩЖ накапливать МС, что позволяет использовать этот флуорофор для визуализации ОЩЖ при тиреоидэктомии до 145 мин после введения красителя [41]. На данный момент не установлен истинный механизм накопления препарата в ОЩЖ, но можно предположить, что он осуществляется по принципу, схожему с работой экзогенных красителей в целом. Согласно литературным данным, уровень флуоресцентного сигнала МС в ОЩЖ в 2,6 раза выше, чем в ткани ЩЖ, и в 4,3 раза выше, чем в мышечной ткани [46]. Точность определения ОЩЖ методом флуоресцентной визуализации с использованием данного препарата составляет 78,6% [11]. Тем не менее был отмечен ряд побочных эффектов МС. В частности, установлено, что при высоких дозах МС оказывает нейротоксическое действие, особенно при использовании в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина, что влияет на безопасность выполнения процедуры [43].

Несмотря на все многообразие методов интраоперационной флуоресцентной навигации, для приемлемой визуализации ОЩЖ необходимо оборудование, обеспечивающее высокое пространственное разрешение и чувствительность для детектирования сигнала флуоресценции, а также контраст между биологическими тканями. В табл. 1 представлены актуальные коммерческие разработки, применяемые в клинической практике как в лапароскопическом режиме (STORZ Rubina, PINPOINT), так и при работе в открытом операционном поле (SPY Elite, FLUOBEAM-800). Каждый из них визуализирует флуоресценцию в ближней инфракрасной области спектра. Однако только модели STORZ Rubina, SPY Elite и PINPOINT имеют режим детектирования флуоресценции от экзогенных красителей в дополнение к сигналу автофлуоресценции. Отметим, что указанные в табл. 1 приборы обладают разными источниками возбуждения флуоресценции, среди которых ксеноновая лампа (широкий диапазон длин волн возбуждения 690–790 нм) и диодный лазер (одна длина волны возбуждения). Наиболее привлекательным для работы является диодный лазер, размещенный на аппарате FLUOBEAM-800, поскольку для него не требуется больших затрат на охлаждение, но вместе с тем обеспечивается приемлемое качество изображений. Вариативность технических характеристик приборов может также вносить неопределенность в итоговый результат — идентификацию ОЩЖ. В связи с этим существует необходимость в разработке мультимодальной системы, которая бы повышала точность визуализации ОЩЖ, например, термо-флуоресцентной системы, упомянутой выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый из описанных методов визуализации ОЩЖ обладает потенциальной значимостью для эндокринной хирургии, так как позволяет улучшить идентификацию ОЩЖ за счет усиления контраста между ними и окружающими тканями и избежать послеоперационных осложнений, связанных с удалением ОЩЖ или нарушением кровотока. Выявление ОЩЖ является актуальной задачей, требующей совершенствования подходов для ее решения. Несмотря на весь имеющийся опыт, в настоящее время ни один из существующих флуоресцентных методов интраоперационной визуализации ОЩЖ не вошел в рутинную практику. В этой связи актуальной оказывается задача создания гибридного метода, который бы учитывал опыт предыдущих разработок и давал бы новые дополнительные возможности в интраоперационной визуализации. Таким методом, возможно, станет термо-автофлуоресцентная визуализация, сочетающая в себе термографию и АФ, что даст дополнительный контраст и повышение чувствительности при оптической идентификации ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК-21» на основании договора № 17260ГУ/2022 от 11.04.22.

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

Участие авторов. Бубнов А.А. — концепция исследования, написание статьи; Слащук К.Ю. — анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ширшин Е.А. — дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, интерпретация результатов; Тимошенко В.Ю. — концепция исследования, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения* [Сетевое издание]. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 6. [Savina AA. Trends in the incidence of diseases of the endocrine system of the adult population of the Russian Federation. *Social aspects of population health* [Internet]. 2021;67(4):6 (In Russ.)]. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang.ru/> [ссылка активна на 17.08.22].
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №1. — С. 4-20. [Fadeev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clin Exp Thyroidol*. 2020;16(1):4-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12474>
3. Кузьмичев А.С., Павелец К.В., Акинчев А.Л., и др. Хирургическое лечение больного с сочетанием амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и рака пищевода // *Эндокринная хирургия*. — 2020. — Т. 14. — №4. — С. 26-29. [Kuzmichev AS, Pavelets KV, Akinchev AL, et al. Surgical treatment of patient with combination of amiodaron-induced thyrotoxic and esophages cancer. *Endocrine Surgery*. 2021;14(4):26-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12695>
4. Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease – Myths and reality. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226495. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226495>
5. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):8-14. doi: https://doi.org/10.4103/abr.abr_3_19
6. Türk Y, Kıvratma G, Özdemir M, et al. The use of thyroid cartilage needle electrodes in intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy: Case-control study. *Head Neck*. 2021;43(11):3287-3293. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.26810>
7. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
8. Bumber B. Hypocalcemia After Completion Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Clin Croat*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.18>
9. Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis. *Endocrine Surgery*. 2011;5(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-2-18-2>
10. Abdreshov SN, Demchenko GA, Mamataeva AT, et al. Condition of Adrenergic Innervation Apparatus of the Thyroid Gland, Blood and Lymph Vessels, and Lymph Nodes during Correction of Hypothyroidism. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):281-285. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05212-5>
11. Paras C, Keller M, White L, et al. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt*. 2011;16(6):067012. doi: <https://doi.org/10.1117/1.3583571>
12. Barbieri D, Indelicato P, Vinciguerra A, et al. Autofluorescence and Indocyanine Green in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021;131(7):1683-1692. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.29297>
13. Tjahjono R, Nguyen K, Phung D. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: A literature review. *NZ J. Surgery*. 2021;91(9):1711-1716. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.17117>
14. Yannuzzi LA. Indocyanine Green Angiography: A Perspective on Use in the Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
15. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine Green. *Surg Innov*. 2016;23(2):166-175. doi: <https://doi.org/10.1177/1553350615604053>
16. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg*. 2017;6(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2017.05.08>
17. Sandell JL, Zhu TC. A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT. *J Biophotonics*. 2011;4(11):773-787. doi: <https://doi.org/10.1002/jbio.201100062>
18. Martinsen P, Charlier J-L, Willcox T, et al. Temperature dependence of near-infrared spectra of whole blood. *J Biomed Opt*. 2008;13(3):034016. doi: <https://doi.org/10.1117/1.2943191>
19. Ladurner R, Lerchenberger M, Al Arabi N, Gallwas JKS, Stepp H, Hallfeldt KKJ. Parathyroid Autofluorescence—How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules*. 2019;24(14):2560. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24142560>
20. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, et al. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.11741>
21. Fernández-Pérez A, Marbán G. Visible Light Spectroscopic Analysis of Methylene Blue in Water; What Comes after Dimer? *ACS Omega*. 2020;5(46):29801-29815. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03830>
22. Murad V, Barragán CA, Rivera H. Ultrasound Evaluation of the Parathyroid Glands. *Rev Colomb Radiol*. 2018;29(1):4861-4866.

23. Serra C, Serra J, Ferreira Machado IL, et al. Spectroscopic Analysis of Parathyroid and Thyroid Tissues by Ground-State diffuse Reflectance and Laser Induced Luminescence: a Preliminary Report. *J Fluoresc*. 2021;31(5):1235-1239. doi: <https://doi.org/10.1007/s10895-021-02783-4>
24. Akopov AL, Papayan GV, Efimov AN, et al. Infrared Fluorescent Angiography during Experimental Trachea Transplantation. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(4):519-522. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4024-y>
25. Yannuzzi LA. Indocyanine Green Angiography: A Perspective on Use in the Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
26. Hong NY, Kim HR, Lee HM, Sohn DK, Kim KG. Fluorescent property of indocyanine green (ICG) rubber ring using LED and laser light sources. *Biomed Opt Express*. 2016;7(5):1637-1644. doi: <https://doi.org/10.1364/BOE.7.001637>
27. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, et al. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2019;43(6):1538-1543. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04909-z>
28. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol*. 2016;113(7):775-778. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.24237>
29. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, et al. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):151-167. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3028-5>
30. Prosst RL, Gahlen J, Schnuelle P, et al. Fluorescence-Guided Minimally Invasive Parathyroidectomy: A Novel Surgical Therapy for Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(2):327-331. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.002>
31. Asher SA, Peters GE, Pehler SF, et al. Fluorescent Detection of Rat Parathyroid Glands via 5-Aminolevulinic Acid. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1014-1018. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181671b61>
32. Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-Guided Minimally Invasive Parathyroidectomy: Clinical Experience with a Novel Intraoperative Detection Technique for Parathyroid Glands. *World J Surg*. 2010;34(9):2217-2222. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0621-2>
33. Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, Triponoz F. Near-infrared fluorescent imaging techniques for the detection and preservation of parathyroid glands during endocrine surgery. *Innov Surg Sci*. 2021;34(9):2217-2222. doi: <https://doi.org/10.1515/iss-2021-0001>
34. Suzuki T, Numata T, Shibuya M. Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid. *Laryngoscope*. 2011;121(7):1462-1466. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.21857>
35. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg*. 2012;99(10):1345-1351. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.8814>
36. Elbassiony S, Fadel M, Elwakil T, Elbasiony MS. Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21(10):71-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.004>
37. Dudley NE. Methylene Blue for Rapid Identification of the Parathyroids. *BMJ*. 1971;3(5776):680-681. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5776.680>
38. Hillary SL, Guillermet S, Brown NJ, Balasubramanian SP. Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018;403(1):111-118. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1641-2>
39. Tummers QRJG, Schepers A, Hamming JF, et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery*. 2015;158(5):1323-1330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.027>
40. Selvam S, Sarkar I. Bile salt induced solubilization of methylene blue: Study on methylene blue fluorescence properties and molecular mechanics calculation. *J Pharm Anal*. 2017;7(1):71-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.07.006>
41. Bewick J, Pfeleiderer A. The value and role of low dose methylene blue in the surgical management of hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(7):526-529. doi: <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184903883>
42. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Дарвин М.Е. Многофотонная микроскопия с эндогенным контрастом: природа флуорофоров и возможности в исследовании биохимических процессов // *Успехи биологической химии*. — 2019 — Т. 59 — С. 139-180. [Shirshin EA, Yakimov BP, Darvin ME. Mnogofotonnaia mikroskopiia s endogennym kontrastom: priroda fluoroforov i vozmozhnosti v issledovanii biokhimicheskikh protsessov. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2019;59:139-180. (In Russ.)].
43. Lerchenberger M, Al Arabi N, Gallwas JKS, et al. Intraoperative Near-Infrared Autofluorescence and Indocyanine Green Imaging to Identify Parathyroid Glands: A Comparison. *Int J Endocrinol*. 2019;2019(6):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4687951>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бубнов Александр Андреевич**, аспирант, медицинский физик [Alexander A. Bubnov, postgraduate student, medical physicist]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulianov str., 117292, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN-код: 9380-1293; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-6982>; e-mail: bubnov96@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич, канд. мед. наук, врач-эндокринолог [Konstantin Y. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Med)]; eLibrary SPIN-код: 3079-8033; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk911@gmail.com

Ширшин Евгений Александрович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник [Evgeny A. Shirshin, Cand. Sci., senior researcher]; eLibrary SPIN-код: 9159-1676; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: eshirshin@gmail.com

Тимошенко Виктор Юрьевич, д.ф.-м.н., профессор [Victor Yu Timoshenko, Dr. Sci., professor]; eLibrary SPIN-код: 7536-2368; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3234-1427>; e-mail: vtimoshe@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 29.04.2022. Рукопись одобрена: 24.05.2022.
Received: 29.04.2022. Accepted: 24.05.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бубнов А.А., Слащук К.Ю., Ширшин Е.А., Тимошенко В.Ю. Интраоперационная визуализация околощитовидных желез при эндокринной хирургии // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12724>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bubnov AA, Slashchuk KY, Shirshin EA, Timoshenko VYu. Intraoperative identification of parathyroid glands during endocrine surgery. *Endocrine surgery*. 2021;15(3):41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12724>

