

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

WWW.SURG-ENDOJOURNALS.RU



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



Том
Volume

16

Выпуск
Issue

1

2022



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 16, №1

Январь-Март

2022

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 07.02.2023 г.
Подписано в печать 17.03.2023 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. 16 Issue 1 January-March 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD

CHAIRMAN

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

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

EDITORIAL BOARD

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

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

ОБЗОРЫ		REVIEWS	
А.И. Гарифуллин, Р.М. Абсалимова, А.В. Дубинина, А.И. Юфанова, В.М. Смирнова, Ю.Т. Ишбулатова, М.В. Шарабарова, Э.А. Хуснутдинова, Д.В. Сафронова, А.А. Габдуллина, А.И. Айбулатов, Д.Р. Ситдикова	4	Garifullin A.I., Absaliyeva R.M., Dubinina A.V., Yufanova A.I., Smirnova V.M., Ishbulatova J.T., Sharabarova M.V., Khusnutdinova E.A., Safronova D.S., Gabdullina A.A., Aibulatov A.I., Sittikova D.R.	
ОСНОВНЫЕ ОПУХОЛИ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		MAIN PARATHYROID TUMORS	
Ф.Х. Дзгоева, Н.В. Силина		Dzgoeva F.K., Silina N.V.	
МИКРОБИОТА КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ИЗМЕНЕНИЕ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ	13	MICROBIOTA AS A FACTOR INFLUENCING THE CHANGE IN TASTE PREFERENCES AFTER BARIATRIC SURGERY	
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS	
С.В. Сергейко, Д.В. Коротовский, В.Л. Тюльганова, И.В. Ломова, А.С. Буторин		Sergiiiko S.V., Korotovskiy D.V., Tul'ganova V.L., Lomova I.V., Butorin A.S.	
ФЕОХРОМОЦИТОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВИДЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРЕХРОСТКОВОЙ ЦИТОПЕНИИ	23	PHEOCHROMOCYTOMA WITH PARANEOPLASTIC PHENOMENA MANIFESTED AS MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME	
Т.Н. Маркова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Калиничева, А. Кошкочан, Н.М-Р. Салаватова, К.А. Гаунова		Markova T.N., Beltsevich D.G., Kalinicheva E.A., Koshkodan A., Salavatova N.M-R., Gaunova K.A.	
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	29	FEATURES OF MANAGING PATIENTS WITH AMIODARONE- INDUCED THYROTOXICOSIS IN REAL CLINICAL PRACTICE	

ОСНОВНЫЕ ОПУХОЛИ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.И. Гарифуллин^{1*}, Р.М. Абсалимова², А.В. Дубинина², А.И. Юфанова³, В.М. Смирнова³, Ю.Т. Ишбулатова², М.В. Шарабарова², Э.А. Хуснутдинова², Д.В. Сафронова², А.А. Габдуллина², А.И. Айбулатов², Д.Р. Ситдикова²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз — это третья по распространенности патология эндокринной системы. Для него характерны повышение уровня паратиреоидного гормона, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипофосфатемия. Среди симптомов отмечают боль в костях, слабость, полиурию и запоры. В большинстве случаев (85%) первичный гиперпаратиреоз вызван солитарной аденомой околощитовидной железы. Другими причинами являются гиперплазия (5%), множественные аденомы (<5%) и рак (<1%). Однако особое внимание в данной статье уделено двум причинам первичного гиперпаратиреоза: аденоме и раку околощитовидной железы, так как они представляют особый интерес как с молекулярной точки зрения, так и в отношении клинических особенностей данных опухолей. Кроме того, данные опухоли пересекаются по своим симптомам и признакам, и диагноз зачастую устанавливается только после гистологического исследования. В общей сложности нами выявлено 2700 статей, из которых 66 соответствовали критериям включения. 66 включенных исследований были тематическими по опухолевым образованиям околощитовидной железы. Они были проведены в период с 1997 по 2022 гг. Обзор подчеркивает важность дальнейшего исследования молекулярных особенностей данных заболеваний и, возможно, таргетных методов лечения, так как, например, при раке околощитовидной железы даже при резекции R0 высок риск рецидива. Также в статье уделено внимание вопросам новой классификации опухолевых поражений околощитовидной железы 2022 г. Всемирной организации здравоохранения, что также важно для унифицированного изучения данных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: околощитовидные железы; паратиреоидные заболевания; аденома околощитовидной железы; рак околощитовидной железы.

MAIN PARATHYROID TUMORS

© Airat I. Garifullin^{1*}, Ramilia M. Absaliyeva², Adelya V. Dubinina², Alina I. Yufanova³, Vera M. Smirnova³, Julia T. Ishbulatova², Maria V. Sharabarova², Elina A. Khusnutdinova², Darya S. Safronova², Anastasiya A. Gabdullina², Alexander I. Aibulatov², Diana R. Sitdikova²

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

²Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary hyperparathyroidism is the third most common disease of the endocrine system. It is characterized by an increase in parathyroid hormone, hypercalcemia, hypercalciuria, hypophosphatemia. Symptoms include polyuria, bone pain, weakness, and constipation. In most cases, primary hyperparathyroidism is caused by solitary parathyroid adenoma — 85%. Other causes include hyperplasia (5%), multiple adenomas (<5%), and cancer (<1%). However, particular attention in this article is paid to two causes of primary hyperparathyroidism: parathyroid adenoma and cancer, as they are of high interest both from a molecular point of view and from the clinical features of these tumors. In addition, these tumors overlap in their symptoms and signs and the diagnosis is often made only after histological examination. In total, we identified 2700 articles, of which 66 met the inclusion criteria. The 66 included studies were topical for tumor lesions of the parathyroid gland. They were held between 1997 and 2022. This review emphasizes the importance of further research of the molecular features of these diseases and, possibly, targeted treatment options, since, for example, in cancer, even with R0 resection, the risk of recurrence is high. The article also focuses on the issues of the new World Health Organization 2022 classification of tumor lesions of the parathyroid gland, which is also important for a unified study of these tumors.

KEYWORDS: parathyroid glands; parathyroid diseases; parathyroid adenoma; parathyroid carcinoma.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это третье по распространенности эндокринное заболевание, часто осложняющееся поражением костей и почек [1]. ПГПТ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, особенно в возрасте ≥ 45 лет; соотношение заболеваемости составляет почти 2:1 [2]. Средняя заболеваемость для ПГПТ среди женщин равна 65,5 случая на 100 000 человек и 24,7 — среди мужчин (США) [2]. В другом исследовании, проводившемся в США, средняя заболеваемость для обоих полов составляла 21,6 на 100 000 человек [3]. Распространенность ПГПТ составляет от 76,3 до 232,7 случая на 100 000 человек среди женщин и от 29,5 до 85,2 — среди мужчин [2]. Данные по распространенности ПГПТ в России крайне ограничены. По результатам анализа данных 1914 пациентов (Российский регистр пациентов с ПГПТ) наблюдалось возрастание распространенности данного заболевания по г. Москве. В 2017 г. она была равна 13 случаям на 100 000 взрослого населения (2016 г. — 5,6 случая, 2010 г. — 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ составила 3,4 случая на 100 000 взрослого населения (2014 г. — 0,25 случая) [4]. Для данной патологии характерны повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипофосфатемия. Среди симптомов отмечают боль в костях, слабость, полиурию и запоры. При этом состоянии наблюдаются повышенный риск патологических переломов костей, образования камней в почках и увеличенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Более 85% случаев ПГПТ вызвано солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), за которым следуют гиперплазия (5%), множественные аденомы ($<5\%$) и рак ОЩЖ ($<1\%$) [6].

Помимо различных опухолей, выделяют и наследственные типы гиперпаратиреоза, которые обусловлены мутациями специфических генов: множественная эндокринная неоплазия 1 типа (MEN 1; синдром Вермера) и семейный изолированный гиперпаратиреоз, обусловленные изменениями в гене *MEN1*; MEN 2A, связанный с мутациями в гене *RET* (rearranged during transfection protooncogene); MEN 4, обусловленный изменениями в гене *CDKN1B* (ингибитор циклин-зависимой киназы 1B); семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, разные типы которой могут быть связаны с изменениями генов кальцийчувствительного рецептора (*CASR*), *GNA11* (G Protein Subunit Alpha 11), *AP2S1* (Adaptor Related Protein Complex 2 Subunit Sigma 1); синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, вызванный мутациями гена *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog, ранее обозначавшийся как *HRPT2*) [7].

Также выделяют вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и третичный (ТГПТ). В большинстве случаев гиперплазия ОЩЖ является следствием ВГПТ, вызванного хронической болезнью почек (ХБП), синдромом мальабсорбции или недостаточным уровнем инсоляции в течение длительного времени. ПГПТ проявляется гиперфосфатемией, гипокальциемией и повышением уровня ПТГ в сыворотке крови [8]. Гиперплазия ОЩЖ, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания костей являются наиболее частыми осложнениями [9].

У значительной части пациентов с ХБП и ВГПТ сохраняется повышенный уровень ПТГ даже после трансплантации почки. ОЩЖ продолжает автономно выделять ПТГ после трансплантации почки, несмотря на нормализацию ионного состава крови. Это состояние гиперпаратиреоза известно как ТГПТ, который также может развиваться у пациентов с длительной историей гемодиализа [10]. Без надлежащего ведения и лечения ТГПТ может привести к отторжению почечного аллотрансплантата и снижению выживаемости пациентов [11].

Однако особое внимание в данной статье будет уделено ПГПТ и конкретно двум причинам данного состояния: аденоме и раку ОЩЖ как представляющим особый интерес как с молекулярной точки зрения, так и с таковой клинических особенностей данных опухолей. Данные опухоли также пересекаются по своим клиническим особенностям, и диагноз зачастую устанавливается только после гистологического исследования.

Целью настоящего обзора явилось предоставление обновленной информации о состоянии вопроса опухолевых поражений ОЩЖ. Для поиска опубликованных исследований использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EBSCOhost и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до сентября 2022 г. Использовались поисковые термины: "primary hyperparathyroidism", "parathyroid adenoma", "parathyroid carcinoma", "molecular signatures of primary hyperparathyroidism", "parathyroid tumors", включая соответствующие синонимы и связанные с ними термины для каждого слова. Исследование признавалось подходящим в случае если оно было оригинальным, исследовало закономерности опухолей ОЩЖ и было на английском языке. Кроме того, нами были проанализированы списки литературы включенных исследований с целью выявления других подходящих статей.

ОСОБЕННОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ОЩЖ ВОЗ 2022 Г.

В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. (5-е издание Классификации ВОЗ эндокринных опухолей) выделяют три основных типа опухолей ОЩЖ: аденома, атипичная опухоль (для которой характерен сомнительный злокачественный потенциал, она соотносится с атипичными аденомами в предыдущих редакциях), рак. Эти новообразования чаще всего связаны с ПГПТ [12, 13]. Также не стоит забывать и про гиперплазию ОЩЖ.

Однако традиционно термин «гиперплазия ОЩЖ» применялся к состоянию, когда совместно с ПГПТ наблюдалось поражение нескольких ОЩЖ. Этот термин больше не применяется по отношению к данному состоянию, так как пораженные железы обычно состоят из множественных гетерогенных «клональных» популяций. В свете этих результатов и последствий для лечения пациентов в классификации ВОЗ 2022 г. вводится понятие «мультигландулярного поражения ОЩЖ, ассоциированного с ПГПТ», которое обусловлено изменениями зародышевых линий. С этой точки зрения патологоанатомы, определяя характерные морфологические и иммуногистохимические признаки поражения ОЩЖ, могут

внести дополнительный вклад в определение генетической природы заболевания, связанного с изменениями в *MEN1*, *CDKN1B*, *MAX* и *CDC73*. В данной классификации ВОЗ термин «гиперплазия ОЩЖ» используется преимущественно в отношении вторичной гиперплазии, которая чаще всего обусловлена ХБП.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ОЩЖ С. HAVEN И СОАВТ.

На уровне экспрессии генов опухолевые поражения ОЩЖ делятся на три основных типа:

1. гиперпластический тип (в основном гиперпластические поражения ОЩЖ);
2. тип, обусловленный мутациями *CDC73* (включает наследственную аденому ОЩЖ, рак ОЩЖ с мутациями гена *CDC73*);
3. тип, связанный с изменениями в гене *MEN1* (включает как спорадические, так и *MEN*-ассоциированные аденомы) [14].

Согласно данной классификации, опухоли ОЩЖ с мутациями гена *CDC73* следуют сигнальным путям, отличным от опухолей ОЩЖ с мутациями *MEN1*. Скорее всего, помимо изменений в *CDC73* дополнительные молекулярные изменения влияют на злокачественное поведение опухолей ОЩЖ, учитывая сходные профили экспрессии аденомы ОЩЖ с мутацией *CDC73* и рака. Исследования показали, что аденомы с мутациями *CDC73* могут иметь различную цитогенетическую пролиферацию по сравнению с карциномами с той же мутацией, что делает вероятным участие дополнительных факторов [15].

АДЕНОМА ОЩЖ

Как уже указывалось выше, аденомы ОЩЖ ответственны приблизительно за 85% случаев ПГПТ [6]. Аденома встречается во всех возрастных группах с пиком заболеваемости от 40 до 59 лет и соотношением женщин и мужчин 2:1 [16]. Аденома, как правило, чаще локализуется в нижних железах, хотя результаты исследований могут быть противоречивыми [17]. Кроме того, эти доброкачественные новообразования могут возникать в любой эктопической или добавочной ОЩЖ. Описаны случаи с расположением позади пищевода, в тимусе, рудиментарном аортопульмональном окне, средостении и щитовидной железе [17]. Масса аденомы колеблется от 300 мг до нескольких граммов, а размеры варьируются от нескольких миллиметров до 10 см [18]. Макроскопически аденома выглядит как хорошо очерченный, гладкий, красно-коричневый узелок, иногда он инкапсулирован. Более крупные поражения часто замещают здоровую ткань ОЩЖ и могут иметь участки кровоизлияний и кистозной дегенерации [19].

Наиболее эффективным методом лечения аденомы ОЩЖ является минимально инвазивная видеоассистированная паратиреоидэктомия, которая обеспечивает благоприятный прогноз для большинства пациентов, однако доступна не во всех учреждениях. Также возможно выполнение открытой селективной паратиреоидэктомии, паратиреоидэктомии с односторонней или двусторонней ревизией шеи [20].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОМЫ ОЩЖ

Аденома ОЩЖ — доброкачественная моноклональная опухоль, обычно поражающая одну ОЩЖ [21]. Показано, что соматические инактивирующие мутации гена-супрессора опухолей *MEN1* являются одним из основных генетических изменений при ненаследственных аденомах ОЩЖ и встречаются примерно в 20–40% случаев [22]. Потеря гетерозиготности в локусе 11q13 была обнаружена примерно в 40% спорадических аденом [23]. Высокая частота мутации/инактивации *MEN1* в спорадических аденомах также была подтверждена двумя полноэкзомными исследованиями. Также было показано наличие соматических мутаций *MEN1* примерно в 35% проанализированных аденом в сочетании с потерей гетерозиготности в локусе 11q13 [24]. С.С. Juhlin и соавт. с помощью полноэкзомного секвенирования обнаружили мутации сдвига рамки считывания гена *MEN1* в 50% проанализированных случаев аденом [25]. Было обнаружено, что ген *MEN1* также мутировал в 35% из дополнительных 185 образцов аденом, проанализированных с помощью секвенирования, нацеленного на ген *MEN1*.

Сверхэкспрессия белка циклина D1 часто наблюдается при спорадических опухолях ОЩЖ (в 20–40% аденом и около 90% карцином) [26]. Циклин D1 является белком, положительно регулирующим фазовый переход между G1- и S-фазами в клеточном цикле посредством активации циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6). Точные механизмы, ответственные за сверхэкспрессию циклина D1 при онкогенезе опухолей ОЩЖ, до сих пор в значительной степени неясны, возможно, они связаны с изменениями числа копий или хромосомными перестройками и измененной регуляцией экспрессии генов, а не с мутациями самого гена *CCND1* (ген циклина D1). Геномное профилирование спорадических раков ОЩЖ показало амплификацию области генома, содержащей ген *CCND1*, в 29% проанализированных случаев, из них 80% являются взаимоисключающими для мутации *CDC73* [27]. Исследование на мышинной модели показало, что усиленная пролиферация клеток ОЩЖ была ранним ответом на сверхэкспрессию циклина D1 и временно предшествовала дисрегуляции оси кальций-ПТГ [28].

Помимо *MEN1* и *CCND1*, в развитии аденомы ОЩЖ участвуют и другие гены, в том числе гены, кодирующие ингибиторы циклинзависимых киназ, а также *CTNNB1* (Catenin Beta 1), *EZH2* (Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit), *ZFX* (Zinc Finger Protein X-Linked), *GCM2* (Glial Cells Missing Transcription Factor 2) и *CASR* [29]. Более того, исследования секвенирования всего экзона образцов аденомы ОЩЖ выявили мутации в *POT1* (Protection Of Telomeres 1) и *RAP1B* (Ras-related protein Rap-1b) [25].

РАК ОЩЖ

Рак ОЩЖ является одним из самых редких и агрессивных злокачественных новообразований эндокринной системы. Он составляет только 0,005% всех злокачественных новообразований [30]. Рак ОЩЖ чаще всего развивается в возрасте от 40 до 50 лет и одинаково часто встречается как у женщин, так и мужчин, в отличие от аденомы, которая в основном наблюдается в возрасте

от 50 до 60 лет с преобладанием у женщин [31]. Хотя большинство случаев являются функционально активными, менее 10% карцином ОЩЖ считаются неактивными [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ОЩЖ

Симптомы рака ОЩЖ зачастую совпадают с таковыми аденомы, поэтому во многих случаях диагноз рака ставится только после операции по результатам гистологического исследования.

Рак ОЩЖ проявляется симптомами гиперпаратиреоза. К ним относятся такие неврологические проявления, как усталость, депрессия и тревога; почечные проявления в виде нефролитиаза и нарушения функции почек; костные проявления, такие как боли в костях, патологические переломы и бурные опухоли; симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как метеоризм, запоры, панкреатит. По сравнению с пациентами с аденомой ОЩЖ у пациентов при раке наблюдаются более выраженные симптомы, большие размеры опухоли, поражение костей и почек, выраженная гиперкальциемия и гораздо более высокие концентрации ПТГ в сыворотке крови (в 5–10 раз выше нормы) [33]. Кроме того, поражение почек и скелета чаще встречается при раке ОЩЖ, и их сочетание может наблюдаться в дебюте заболевания, что нехарактерно для аденомы. Как уже сказано, нефункциональный рак ОЩЖ встречается гораздо реже, распространенность составляет всего 10% [32]. Из-за отсутствия вышеперечисленных симптомов эти опухоли обычно проявляются поздно и на поздних стадиях местными симптомами. Может ощущаться непосредственно само образование. Это также охриплость голоса и сращение с соседними структурами. Вовлекаются чаще всего следующие структуры (в порядке убывания): щитовидная железа (89%), подподъязычные мышцы (71%), ипсилатеральный возвратный гортанный нерв (26%), пищевод (18%) и трахея (17%) [34, 35]. Вовлечение лимфатических узлов может происходить в 6–19% случаев, а метастазирование развивается примерно в 30% случаев [36]. Наличие регионарных и отдаленных метастазов является патогномоничным признаком рака. Обычной локализацией отдаленных метастазов являются легкие, кости, головной мозг, кожа, печень, средостение, надпочечники и поджелудочная железа [37].

Хотя большинство случаев являются спорадическими, также сообщалось о связи рака ОЩЖ с уже названными выше генетическими синдромами, при которых наблюдаются и другие клинические проявления: синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (в этом случае наблюдаются фиброзно-костные поражения нижней и верхней челюсти), MEN-1 (опухоли гипофиза и поджелудочной железы), MEN-2 (медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, марфаноидный фенотип, болезнь Гиршпрунга и узелковый амилоидоз кожи) и семейный изолированный гиперпаратиреоз [38].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАКА ОЩЖ

Данное заболевание демонстрирует большую гетерогенность как по клиническим, так и по молекулярным признакам. Гистологический диагноз основывается на четко определенных критериях. Рак ОЩЖ определя-

ется как новообразование ОЩЖ, в котором отмечается один из следующих признаков: 1) сосудистая инвазия, 2) лимфатическая инвазия, 3) периневральная (или интраневральная) инвазия, 4) местная инвазия: злокачественная инвазия в соседние анатомические структуры или 5) гистологически/цитологически подтвержденные метастазы [12]. Однако в некоторых случаях диагноз остается неопределенным, если нет признаков грубой локальной инвазии или вторичного распространения. Отсутствие этих последних результатов при наличии некоторых атипичных гистологических признаков (например, сплошной рост, фиброзные тяжи и клеточная атипия) согласуется с диагнозом атипичных аденом [39]. Рецидив заболевания и/или отдаленные метастазы могут возникать у 72% пациентов с раком ОЩЖ, включая пациентов, у которых первоначальная гистология была сомнительной [40]. Наиболее распространенными местами метастазирования являются легкие, но могут быть поражены и другие органы, такие как кости, печень, почки, надпочечники и поджелудочная железа [36]. Пациенты с отдаленными метастазами имеют рецидивирующую прогрессирующую гиперкальциемию наряду с высоким уровнем ПТГ в сыворотке и в итоге погибают от эффектов гиперкальциемии, а не от опухолевого процесса [41].

К стандартным широкодоступным иммуногистохимическим маркерам, используемым в диагностике аденомы и рака ОЩЖ, относятся кератины, хромогранин-А, синаптофизин, TTF-1 (фактор транскрипции щитовидной железы-1), паратиреоидный гормон и тиреоглобулин. В дифференцировке аденомы и рака ОЩЖ используются Ki-67 (выше при раке, как правило, >5) и парафибромин (не обнаруживается при раке) [19].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ОЩЖ

Прежде всего следует отметить, что большинство случаев рака ОЩЖ возникают *de novo*, а не развиваются из существовавшей ранее типичной доброкачественной аденомы [42]. Такая модель развития отличается от того, что можно увидеть во многих тканях, где клинически и гистологически наблюдаются очевидные стадии онкогенеза, прогрессирующие от нормальных до гиперпластических/диспластических и клинически очевидных доброкачественных стадий неоплазии за счет постепенного накопления генетических аномалий, прежде чем они станут злокачественными [43]. Если бы такая модель прогрессирования была применима к раку ОЩЖ, то первичные, клональные, драйверные мутации, обычно имеющиеся в аденомах ОЩЖ, были бы в равной или большей степени представлены и в карциноме ОЩЖ. Наиболее распространенные генетические изменения в доброкачественных опухолях ОЩЖ, потеря 11q и/или мутация *MEN1*, встречаются примерно в 35% аденом ОЩЖ [42, 44]. Согласно упомянутой модели прогрессирования, потеря 11q и/или мутация *MEN1* были бы обнаружены по крайней мере в 35% карцином; однако эти изменения гораздо реже наблюдаются при раке ОЩЖ [42, 45].

Точно установлено, что мутации в гене *CDC73* являются наиболее распространенными молекулярными изменениями при раке ОЩЖ. *CDC73* кодирует белок-супрессор опухоли парафибромин. Данный протеин подавляет экспрессию циклина D1 и cMyc и необходим для

функционирования сигнального пути Wnt/ β catenin. Также он играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе и поддержании стабильности структуры хромосом [46]. Инактивирующие мутации *CDC73* обнаруживаются в значительной части карцином ОЩЖ, но очень редко встречаются в аденомах ОЩЖ, вместе с тем они определяют степень агрессивности опухоли [47, 48]. Высокий уровень корреляции между мутациями *CDC73* и потерей экспрессии парафибромина распространен при раке ОЩЖ, но частичное нарушение экспрессии белка также было зарегистрировано при доброкачественных и атипичных поражениях ОЩЖ [49–51].

Гены-супрессоры опухолей, включая ген *Rb* (ретинобластомы) и *BRCA2* (Breast Cancer Gene 2, ген рака молочной железы), также были изучены. Мутации, подтверждающие их прямую роль, не были обнаружены, однако снижение их экспрессии может быть связано с канцерогенезом вторично [52]. Другие описанные генетические нарушения включают эпигенетические изменения, а именно метилирование ДНК, модификацию гистонов и нарушение регуляции микроРНК [53]. Также при раке ОЩЖ часто наблюдаются хромосомные нарушения. В 40% случаев имеются делеции 1p и 13q. Также наблюдаются дупликации участков 19p, Xc-q13, 9q33-qter, 1q31-q32 и 16p [54]. Исследование также показало, что делеция 11q13, наиболее распространенная при аденоме, отсутствует при раке.

Помимо гена *CDC73* осуществлялся поиск и других генов, мутации которых являются определяющими для развития рака ОЩЖ, однако в настоящее время молекулярный профиль данной опухоли не определен [55]. В исследовании J. Zhao и соавт. мутации генов *CD24* (гликопротеин CD24), *HMOX1* (heme oxygenase 1), *VCAM1* (vascular cell adhesion molecule 1) и *KCNAB3* (potassium voltage-gated channel subfamily a member 3) являлись маркерами рака ОЩЖ [56].

Полногеномный анализ образцов рака ОЩЖ показал, что наиболее часто измененными генами были *CDC73* (38%), *TP53* (38%) и *MEN1* (31%). Другими генами являлись *PTEN* (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) — 25%, *NF1* (нейрофибромин 1) — 12,5%, *KDR* (kinase insert domain receptor) — 12,5%, *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) — 12,5% и *TSC2* (комплекс туберозного склероза 2) — 12,5%.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ОЩЖ

Для достижения оптимальных результатов при лечении рака ОЩЖ необходимо привлекать мультидисциплинарную бригаду, так как данная опухоль является крайне редкой [57]. Хирургия является основным методом лечения новообразований ОЩЖ; однако степень резекции более радикальна при раке по сравнению с аденомой.

Зачастую дифференциальная диагностика двух этих заболеваний вызывает трудности. Поэтому хирург должен оперировать с особой внимательностью для того, чтобы вовремя выявить признаки злокачественного новообразования во время операции и выполнить адекватный объем резекции. Рак обычно представляет собой более крупное белесоватое образование неправильной формы с фиброзной капсулой, которая может срастаться

с окружающей фиброзно-жировой тканью или долей щитовидной железы или инфильтрировать их [58, 59]. Наличие метастатических узлов также является патогномичным признаком злокачественности.

Нет единого мнения относительно объема оперативного вмешательства при раке ОЩЖ. В одном из исследований сообщилось об исходах 95 случаев рака. 42 пациентам была проведена резекция опухоли, а 40 пациентам — резекция опухоли с частичной или тотальной тиреоидэктомией. Результаты исследования показали, что пациенты с обширным хирургическим вмешательством имели более длительные общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость после поправки на другие факторы [60]. По данным базы данных NCDB (National Cancer Data Base), результаты выживаемости были лучше у пациентов, перенесших резекцию в пределах здоровых тканей, по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию несколькими отдельными фрагментами [61]. В другом исследовании подчеркивалось, что наличие отдаленных метастазов и размер первичной опухоли определяют выживаемость [62]. S. Young и соавт. в своем исследовании также проанализировали влияние объема хирургического вмешательства на выживаемость 136 пациентов. 60 пациентам была выполнена только паратиреоидэктомия, 58 — en-bloc резекция (удаление опухоли в пределах здоровых тканей) и 18 — паратиреоидэктомия с последующей отсроченной резекцией щитовидной железы. По результатам исследования ОВ не зависела от объема операции [63]. В другом исследовании была проанализирована выживаемость в 37 случаях рака ОЩЖ. Было установлено, что объем хирургической резекции не был связан с уровнем выживаемости. Повторные операции были связаны с высокой частотой осложнений [35]. Было подтверждено также то, что первая операция, выполненная в специализированном центре, увеличивает выживаемость и снижает частоту осложнений, что подтверждает важность лечения таких пациентов в центрах, имеющих опыт хирургического лечения рака ОЩЖ.

Таким образом, первоначальная резекция должна быть en-bloc с целью полного удаления опухоли и достижения R0. Следует проявлять осторожность, чтобы не разорвать капсулу опухоли и избежать диссеминации опухолевыми клетками операционного поля. В случае инфильтрации окружающих структур, таких как подъязычные мышцы, следует удалять их [64].

Сообщается, что частота метастазирования в другие органы составляет от 3 до 19% случаев [64]. Профилактическая лимфодиссекция регионарных узлов не оправдана из-за низкой частоты регионарных метастазов. Ее следует проводить только при наличии клинико-инструментальных (УЗИ) или интраоперационных признаков метастазирования.

Диагноз рака ОЩЖ может стать гистологической неожиданностью, и дальнейшее лечение в этом случае становится сложным. В таких случаях решение о наблюдении или повторной операции принимается на основании определенных показателей, таких как уровень кальция в сыворотке крови и уровень ПТГ. Пациент с нормокальциемией и уровнем ПТГ в пределах нормы, у которого диагноз был поставлен на основании гистологических признаков инвазии и без других факторов риска, может находиться под наблюдением с периодическим

ультразвуковым исследованием мягких тканей шеи и определением ПТГ [65].

Напротив, симптоматические пациенты с гиперкальциемией, повышенным уровнем ПТГ в сыворотке и гистологической картиной, показывающей обширную сосудистую/капсулярную инвазию, должны проходить тщательное обследование с помощью соответствующей визуализации, чтобы локализовать заболевание, дабы в дальнейшем провести повторную операцию и полностью удалить местно-регионарное заболевание вместе с пораженными структурами [65].

Послеоперационная рефрактерная и длительная гипокальциемия (более 4 дней) является достаточно частым явлением у пациентов с раком ОЩЖ [66]. Послеоперационная коррекция гиперпаратиреоза (то есть восстановление уровня ПТГ) вызывает быструю минерализацию костей, что ведет к перераспределению кальция из крови в кости, приводя к гипокальциемии. Это явление известно как синдром «голодных костей». Чем сильнее поражение костей до операции, тем тяжелее гипокальциемия после операции. Таким образом, у таких пациентов необходимо тщательно контролировать уровень кальция крови, также требуется назначение препаратов витамина D и кальция. Потребность в кальции снижается по мере того, как функцию берут на себя оставшиеся ОЩЖ, а кости реминерализуются [67].

ПРОГНОЗ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОЩЖ

Рак ОЩЖ имеет прогрессирующее течение, при котором опухоль прорастает в окружающие структуры, происходит поражение местных лимфатических узлов, а также гематогенное распространение в легкие, печень и скелет. Наиболее важным фактором прогноза является объем первоначальной хирургической резекции, зависящий от дооперационной оценки. Показатели выживаемости после полного иссечения при первоначальной операции составляют до 90% через 5 лет и 67% через 10 лет [68]. Плохими прогностическими факторами являются метастазы в лимфатические узлы при первичном обращении, отдаленные метастазы и функциональная неактивность опухоли [34]. В одном из исследований было предположено, что мужчины моложе 45 лет с высоким уровнем кальция ($>3,25$ ммоль/л) имеют более агрессивное течение заболевания [57].

Рецидивы отмечаются в 25–100% случаев и, как правило, в течение 2–4 лет после хирургического лечения [69]. После возникновения рецидива шансы на излечение становятся маловероятными, и повторные хирургические вмешательства, как правило, направлены на уменьшение опухолевой массы для симптоматического контроля,

а консервативная терапия направлена на контроль гиперкальциемии в случае нерезектабельности. Это подчеркивает важность изучения молекулярных особенностей данной опухоли и поиска новых лекарств для лечения данной патологии (возможно, таргетных препаратов) [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает необходимость дальнейшего изучения ПГПТ и опухолей ОЩЖ. ПГПТ имеет достаточно высокую распространенность среди населения. Рак ОЩЖ и аденома ОЩЖ, которые являются одними из основных причин ПГПТ, в значительной степени пересекаются по своим клиническим характеристикам, что создает определенные трудности в установлении диагноза. Хирургическое лечение остается единственным основным методом лечения опухолей ОЩЖ, к тому же при раке ОЩЖ наблюдается высокий риск рецидивирования (25–100%). Однако молекулярные характеристики, в особенности молекулярный профиль данных опухолей, еще не установлены, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса для поиска новых терапевтических возможностей. Новая классификация ВОЗ 2022 г. опухолевых поражений ОЩЖ также вносит определенные коррективы в вопросы изучения данных патологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Гарифуллин А.И. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Абсаямова Р.М. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Дубинина А.В. — анализ данных, написание статьи; Юфанова А.И. — интерпретация результатов, написание статьи; Смирнова В.М. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Ишбулатова Ю.Т. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Шарабарова М.В. — анализ данных, редактирование статьи; Хуснутдинова Э.А. — получение данных, редактирование статьи; Сафронова Д.В. — получение данных, редактирование статьи; Габдуллина А.А. — получение данных, редактирование статьи; Айбулатов А.И. — получение данных, редактирование статьи; Ситдикова Д.Р. — получение данных, редактирование статьи.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, 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. Madkhali T, Alhefthi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Turkish J Surg.* 2016;32(1):58-66. doi: <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.3032>
2. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
4. Мокрышева Н.С., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NS, Mirnaya SS, Dobrega EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>

5. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
6. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2389-2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr110663>
7. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(1):58-66. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623667>
8. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(4):309-318. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12772>
9. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):321-330. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.439>
10. Tai TS, Hsu YH, Chang JM, Chen CC. Recurrent tertiary hyperparathyroidism due to supernumerary parathyroid glands in a patient receiving long-term hemodialysis: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0346-7>
11. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, et al. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104(7):804-813. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10554>
12. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
13. World Health Organisation. *WHO classification of tumours; endocrine tumours. 5th ed.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
14. Haven CJ, Howell VM, Eilers PHC, et al. gene expression of parathyroid tumors. *Cancer Res.* 2004;64(20):7405-7411. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2063>
15. Sulaiman L, Haglund F, Hashemi J, et al. Genome-wide and locus specific alterations in CDC73/HRPT2-mutated parathyroid tumors. *PLoS One.* 2012;7(9):e46325. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046325>
16. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593-607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
17. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007-1019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.006>
18. Leong DCW, Lo J, Nguyen H, Ryan S. Can we predict expected adenoma weight preoperatively with reference to the correlation of preoperative biochemical tests with parathyroid adenoma weight? *Asian J Surg.* 2020;43(7):759-764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.10.004>
19. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29(2):113-129. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
20. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
21. Romano R, Ellis LS, Yu N, et al. Mutational Analysis of ZFY in Sporadic Parathyroid Adenomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):313-316. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00031>
22. Alvelos MI, Vinagre J, Fonseca E, et al. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):119-128. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0327>
23. Hendy GN, Cole DE. Genetic defects associated with familial and sporadic hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2013;41(1):149-165. doi: <https://doi.org/10.1159/000345675>
24. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1995-E2005. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>
25. Juhlin CC, Erickson LA. Genomics and epigenomics in parathyroid neoplasia: from bench to surgical pathology practice. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):17-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09656-9>
26. Alvelos MI, Mendes M, Soares P. Molecular alterations in sporadic primary hyperparathyroidism. *Genet Res Int.* 2011;2011(2):1-7. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/275802>
27. Pandya C, Uzilov A V, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017;2(6):e92061. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92061>
28. Mallya SM, Gallagher JJ, Wild YK, et al. Abnormal parathyroid cell proliferation precedes biochemical abnormalities in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *Mol Endocrinol.* 2005;19(10):2603-2609. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2005-0116>
29. Brewer K, Costa-Guda J, Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):R53-R72. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0304>
30. Ullah A, Khan J, Waheed A, et al. Parathyroid carcinoma: Incidence, survival analysis, and management: A study from the SEER database and insights into future therapeutic perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1426. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14061426>
31. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid cancer: A review. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1676. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11111676>
32. Wang L, Han D, Chen W, et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(11):1569-1576. doi: <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1070989>
33. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):11-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>
34. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol.* 1999;8(3):155-165. doi: [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(99\)00037-7](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(99)00037-7)
35. Williams MD, DeLellis RA, Erickson LA, et al. Pathology data set for reporting parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasm: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* 2021;110(11):73-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.008>
36. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3679-3686. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
37. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):595-606. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0447-3>
38. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):491-502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.01.003>
39. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7):R441-R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
40. Cetani F, Banti C, Pardi E, et al. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect.* 2013;2(4):186-195. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-13-0046>
41. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, et al. Risk of distant metastasis in parathyroid carcinoma and its effect on survival: A retrospective review from a high-volume center. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3593-3599. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07451-3>
42. Costa-Guda J, Imanishi Y, Palanisamy N, et al. Allelic imbalance in sporadic parathyroid carcinoma and evidence for its de novo origins. *Endocrine.* 2013;44(2):489-495. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9903-4>
43. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546-1558. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
44. Pardi E, Marcocci C, Borsari S, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2800-2810. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4029>
45. Kang H, Pettinga D, Schubert AD, et al. Genomic profiling of parathyroid carcinoma reveals genomic alterations suggesting benefit from therapy. *Oncologist.* 2019;24(6):791-797. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0334>
46. Sun W, Kuang XL, Liu YP, et al. Crystal structure of the N-terminal domain of human CDC73 and its implications for the hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):15638. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15715-9>
47. Li Y, Zhang J, Adikaram PR, et al. Genotype of CDC73 germline mutation determines risk of parathyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(9):483-494. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0149>
48. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5015-5017. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0717>

49. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017;56(7):991-1003. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
50. Karaarslan S, Yurum FN, Kumburaci BS, et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman Med J.* 2015;30(6):421-427. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2015.84>
51. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, et al. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg.* 2014;38(11):2845-2854. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2700-2>
52. Shattuck TM, Kim TS, Costa J, et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(2):180-189. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01814.x>
53. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat.* 2017;38(12):1621-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23337>
54. Kytölä S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol.* 2000;157(2):579-586. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64568-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64568-3)
55. Adam MA, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist.* 2010;15(1):61-72. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0185>
56. Zhao J, Hu Y, Liao Q, et al. Gene identification of potential malignant parathyroid tumors phenotype in Chinese population. *Endocr J.* 2014;61(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej14-0023>
57. Fingeret AL. Contemporary evaluation and management of parathyroid carcinoma. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(1):17-21. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00540>
58. Sali AP, Motghare P, Bal M, et al. Parathyroid carcinoma: A single-institution experience with an emphasis on histopathological features. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):544-554. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01244-x>
59. Sawhney S, Vaish R, Jain S, et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13(1):133-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01343-3>
60. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg.* 1992;16(4):724-731. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02067369>
61. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1999;86(3):538-544. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990801\)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k)
62. Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al. Tumor size and presence of metastatic disease at diagnosis are associated with disease-specific survival in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(9):2535-2540. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6559-6>
63. Young S, Wu JX, Li N, et al. More extensive surgery may not improve survival over parathyroidectomy alone in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):2898-2904. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5256-6>
64. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surg.* 2015;4(4):329-338. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.09>
65. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-493. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
66. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy of a minimally invasive parathyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc.* 2011;81(5):344-349. doi: <https://doi.org/10.4174/jkss.2011.81.5.344>
67. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(4):250-255. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000327>
68. Klempeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol.* 2005;12(3):260-266. doi: <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.036>
69. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):580-590. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.013>
70. Cui M, Hu Y, Bi Y, et al. Preliminary exploration of potential molecular therapeutic targets in recurrent and metastatic parathyroid carcinomas. *Int J Cancer.* 2019;144(3):525-532. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31948>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гарифуллин Айрат Ильдарович [Airat I. Garifullin];** адрес: Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. [address: 3 Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>; SPIN: 3023-1743; e-mail: sagidullin12@bk.ru

Абсалимова Рамиля Миннулловна [Ramilia M. Absaliyeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-6333>; SPIN: 9324-2745; e-mail: ramilia.absaliyeva@yahoo.com

Дубинина Аделя Владимировна [Adelya V. Dubinina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7993-4591>; SPIN: 4013-1953; e-mail: ade.vladimirovna@yandex.ru

Юфанова Алина Игоревна [Alina I. Yufanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3580-1612>; SPIN: 3693-8712; e-mail: yufanova.lina@yandex.ru

Смирнова Вера Максимовна [Vera M. Smirnova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-5812>; SPIN: 5251-1424; e-mail: verasmirnova365@yandex.ru

Ишбулатова Юлия Талгатовна [Julia T. Ishbulatova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1306-7282>; SPIN: 7421-1241; e-mail: ishbulatova99@mail.ru

Шарабарова Мария Владиславовна [Maria V. Sharabarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-7016>; SPIN: 5613-1251; e-mail: msharabarova@inbox.ru

Хуснутдинова Элина Альбертовна [Elina A. Khusnutdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-2026>; SPIN: 9327-2113; e-mail: elina.str@bk.ru

Сафронова Дарья Викторовна [Darya S. Safronova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-6086>; SPIN: 2599-9741; e-mail: saf_dasha@mail.ru,

Габдуллина Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Gabdullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-1697>; SPIN: 9029-1312; e-mail: anastasya.nastya-karpova@yandex.ru

Айбулатов Александр Игоревич [Alexander I. Aibulatov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-9271>; SPIN: 3339-7754; e-mail: alexanderaibulatov@yandex.ru

Ситдикова Диана Рифатовна [Diana R. Sitdikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2420-2884>; SPIN: 4233-1225; e-mail: diana.sitdikova2013@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 07.11.2022. Рукопись одобрена: 05.12.2022. Received: 07.11.2022. Accepted: 05.12.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гарифуллин А.И., Абсалимова Р.М., Дубинина А.В., Юфанова А.И., Смирнова В.М., Ишбулатова Ю.Т., Шарабарова М.В., Хуснутдинова Э.А., Сафронова Д.В., Габдуллина А.А., Айбулатов А.И., Ситдикова Д.Р. Основные опухоли околощитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12756>

TO CITE THIS ARTICLE:

Garifullin AI, Absaliyeva RM, Dubinina AV, Yufanova AI, Smirnova VM, Ishbulatova JT, Sharabarova MV, Khusnutdinova EA, Safronova VM, Gabdullina AA, Aibulatov AI, Sitdikova DR. Main parathyroid tumors. *Endocrine surgery*. 2022;16(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12756>

МИКРОБИОТА КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ИЗМЕНЕНИЕ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ



© Ф.Х. Дзгоева, Н.В. Силина*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

В настоящее время для достижения ремиссии сахарного диабета, связанного с ожирением, все чаще применяются хирургические методы лечения: лапароскопическое гастрощунтирование, продольная резекция желудка и другие. В клинической практике после данного вида оперативных вмешательств у пациентов часто наблюдаются изменения вкусовых привычек и нарушения толерантности к продуктам — тошнота, рвота, непереносимость запаха, вида и текстуры пищи. В представленном обзоре обобщены данные исследований о факторах, влияющих на изменение микробиоты кишечника и слюны, о воздействии состава микробиоты на развитие ожирения, об изменении вкусовых привычек у пациентов после бариатрических операций и возможных причинах изменений. Для поиска источников использовались интернет-ресурсы PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru за последние 10 лет, для доступа к полному тексту статей — сайты издательств Springer, Elsevier и другие. По результатам поиска проанализирован 101 источник, 60 из них включены в данный обзор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; микробиота кишечника; микробиота слюны; вкус.

MICROBIOTA AS A FACTOR INFLUENCING THE CHANGE IN TASTE PREFERENCES AFTER BARIATRIC SURGERY

© Fatima Kh. Dzgoeva, Natalia V. Silina*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, surgical methods of treatment are increasingly used to achieve remission of diabetes mellitus associated with obesity: laparoscopic gastric bypass, longitudinal resection of the stomach and others. In clinical practice, after this type of surgical intervention, patients often experience changes in taste habits and violations of tolerance to foods, nausea, vomiting, intolerance to the smell, type and texture of food. This review summarizes research data on the factors influencing changes in the gut and salivary microbiota, on the impact of microbiota composition on the development of obesity, on changes in taste habits in patients after bariatric surgery, and on possible causes of changes. To search for sources, Internet resources PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru were used for the last 10 years, to access the full text of articles, the websites of publishers Springer, Elsevier and others were used. According to the search results, 101 sources were analyzed, 60 of them are included in this review.

KEYWORDS: bariatric surgery; gut microbiota; salivary microbiota; taste.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение признано глобальной проблемой здравоохранения и рассматривается как основной фактор риска развития жизнеугрожающих заболеваний, таких как сахарный диабет типа 2 (СД2), дислипидемия, гипертоническая болезнь и другие.

По данным ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослого населения планеты имели избыточную массу тела. Из них свыше 650 млн страдали ожирением [1]. По оценкам экспертов, к 2025 г. глобальная распространенность ожирения достигнет 18% среди мужчин и более 21% среди женщин [2]. К 2030 г., по прогнозам экспертов, 20% взрослого населения мира будут иметь ожирение [3].

Несмотря на применение в настоящее время множественных стратегий по лечению ожирения: коррекции пищевых привычек, двигательной активности, медикаментозных методов лечения, с каждым годом растет

количество людей с рассматриваемым заболеванием. В связи с этим все чаще прибегают к бариатрической хирургии, которая считается одним из наиболее эффективных методов лечения ожирения [4]. По данным IFSO (Международная федерация хирургии ожирения и метаболических нарушений), в 2018 г. в 50 странах мира было выполнено почти 400 тысяч бариатрических операций.

Было показано, что эффект операции не ограничивается лишь уменьшением объема желудка и снижением всасывания макронутриентов. Вероятно, имеется системное влияние хирургического вмешательства на изменение метаболических параметров. У большинства пациентов после бариатрической операции меняются пищевые привычки и вкусовые предпочтения [5]. До сих пор остается неясным, за счет чего происходит изменение вкусового восприятия пищи после оперативного лечения ожирения. Одна из рассматриваемых версий — модуляция состава кишечной микробиоты и продуцируемых ею метаболитов.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Цель данного обзора — поиск научных данных о возможных механизмах, объясняющих изменение вкусовой чувствительности у бариатрических пациентов в послеоперационном периоде.

Роль бактерий кишечника как фактора, предрасполагающего к развитию ожирения

Ожирение — сложное многофакторное заболевание, связанное с генетическими, поведенческими и социально-экономическими факторами. В последние десятилетия возможным предрасполагающим фактором развития ожирения считают микробиоту кишечника [6]. Ее называют невидимым метаболическим органом, так как она производит метаболиты, гормоны, важные для регуляции физиологических функций в организме. Кишечная микробиота участвует в регуляции иммунитета хозяина, процессах ферментации неперевариваемых сложных углеводов, способна аккумулировать дополнительную энергию из пищи, осуществлять метаболизм ксенобиотиков и лекарств, а также другие функции, часть которых еще не ясна [7, 8].

Предполагается, что измененная микробиота кишечника играет ключевую роль в патогенезе ожирения, которое, в свою очередь, создает дисбаланс в составе микробиоты кишечника и полости рта, вмешиваясь в производство метаболитов бактериального происхождения, таких как γ -аминомасляная кислота и бутират, что подтверждается сравнением состава микробиоты при ожирении и нормальной массе тела [9]. Сигналы, исходящие от микробиоты кишечника, могут действовать как локально, так и создавая более масштабные системные эффекты (например, «ось кишечник — мозг») [10]. S. Fetissov обнаружил, что некоторые виды кишечной микробиоты способствуют развитию ожирения за счет обеспечения дополнительного источника энергии или усиления потребления пищи через молекулярные механизмы, опосредованно влияющие на мозг человека [11]. Один из них показывает, что бактерии и побочные продукты их метаболизма работают совместно с хемосенсорными сигнальными путями, влияя как на краткосрочное, так и на долгосрочное пищевое поведение [7].

E. Le Chatelier и соавт. показали, что у людей с низким бактериальным разнообразием и фенотипом метаболически нездорового ожирения, который характеризуется преимущественным накоплением жировой ткани в абдоминальной области, наблюдается уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират (*Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Roseburia cecicola*), уменьшение количества метаногенных бактерий *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* (*M. stadtmanae*, *Methanomassiliicoccales*), увеличение количества бактерий, связанных с деградацией слизи (*Akkermansia muciniphila*). Таким образом, оказывается, что при избыточной массе тела наблюдается низкое бактериальное разнообразие, а состав кишечной микрофлоры предрасполагает к развитию системного воспаления в организме [12].

Влияние бактерий кишечника на восприятие вкусовых стимулов

Вкусовые рецепторы в большом количестве представлены в ротовой полости, однако они также располо-

жены по всему желудочно-кишечному тракту, где могут опосредованно влиять на усвоение питательных веществ с помощью нескольких механизмов, включая секрецию кишечных пептидов и различных молекул. Специфические рецепторы T1R2 (вкусовой рецептор типа 1), T1R3 (вкусовой рецептор типа 3), молекулы гаструцина и ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1), продуцируемые энтероэндокринными клетками в ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов, участвуют во многих функциях, например, восприятию питательных веществ. Было показано, что функция вкусовых рецепторов в обнаружении питательных веществ и последующем влиянии на вкусовые и пищеварительные процессы связана с побочными продуктами метаболизма кишечной микрофлоры, такими как КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты), которые предположительно могут обладать стимулирующим воздействием на вкусовые рецепторы (табл. 1) [7].

В исследованиях уделялось пристальное внимание и метаболитам, продуцируемым кишечной микробиотой. Так, индол, производное триптофана и побочный продукт жизнедеятельности бактерий, может стимулировать энтероэндокринные клетки к высвобождению ГПП-1. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются в нейронах, отвечающих за анализ вкусовых стимулов, и участвуют в передаче вкусовых сигналов, особенно сладкого вкуса [13]. Это говорит о том, что метаболиты бактерий могут действовать как лиганды для модуляции вкусовых рецепторов, что приводит к изменениям вкусовых предпочтений и массы тела [14].

Вкусовые изменения выявляются также у пациентов с СД2. В исследованиях сообщается о снижении вкусовой чувствительности к сладким, соленым и кислым раздражителям и восприятия вкуса пищи с высоким содержанием жиров [15]. Изменение порога восприятия жиров в составе продуктов связано с колебаниями бактериального состава желобовидных сосочков языка. У пациентов с высоким порогом восприятия жировых стимулов обнаружены более высокие соотношения бактериоидов/лактобацилл и провоспалительный профиль, чем в группе с низким порогом восприятия жиров, что может объяснить снижение чувствительности вкусовых рецепторов к пище с высоким содержанием жиров [16].

Несмотря на большой интерес ученых к влиянию бактерий на модификацию вкусовых ощущений у людей с ожирением, до сих пор остаются неизвестными точные механизмы, связывающие влияние кишечной микробиоты и модификацию вкусовых рецепторов [11]. Более точное понимание этих механизмов в перспективе может сыграть важную роль в развитии технологий по управлению составом микробиоты желудочно-кишечного тракта и, следовательно, изменению вкусовых привычек, снижению массы тела и улучшению метаболического профиля.

Изменение бактериального профиля кишечника после бариатрической операции

В качестве основных причин снижения массы тела после бариатрических операций названы два физиологических изменения: механизмы в центральной нервной системе, влияющие на чувство голода, и наблюдаемые в кишечной микробиоте [17]. Бариатрическая хирургия напрямую влияет на бактериальный состав кишечника человека посредством анатомических

Таблица 1. Влияние бактерий на изменение вкуса (адаптация из работы Leung) [7]

Бактерии/ Безмикробные мыши	Влияние на вкус	Потенциальный механизм
<i>Staphylococci, Streptococci</i>	Чувствительность сладкого, соленого, кислого и горького вкусов ↓	Образуют физический барьер через микробную пленку на языке
<i>Streptococci, Actinomyces, Lactobacillus</i>	—	Расщепляют углеводы до органических кислот
<i>Prevotella, Porphyromonas</i>	—	Расщепление белка до аминокислот и КЦЖК
<i>Lactobacillus</i>	Чувствительность кислого вкуса ↓	Бактериальные продукты повышают порог обнаружения кислого вкуса
<i>Actinobacteria u Bacteroidetes</i>	Вкусовая чувствительность, особенно к горькому вкусу ↓	Бактерии производят вторичные метаболиты, которые действуют как предшественники некоторых горьких кислот
<i>Actinomyces, Oribacterium, Solobacterium, Catonella, Campylobacter</i>	Связаны с высокой чувствительностью к горькому вкусу	—
<i>Clostridia</i>	Рост численности бактерий положительно связан с диетой, богатой белками/жирами, и отрицательно с потреблением клетчатки	—
<i>Proteobacteria, Prevotella</i>	Ассоциируется с диетой, богатой овощами	—
<i>Bacteroidetes, Bacteroidia</i>	Связаны со сниженным восприятием всех вкусов у детей с ожирением	—
<i>Streptococci mutans</i>	Чувствительность к горькому вкусу ↓ Риск кариеса зубов ↑	—
Безмикробные мыши 1	Предпочтение сладкого вкуса ↑	Количество рецепторов сладкого вкуса в проксимальном отделе кишечника ↑
Безмикробные мыши 2	Предпочтение жирных продуктов ↑	Количество рецепторов жирных кислот языка и кишечника ↑ Постпрандиальные сигналы насыщения ↓

и физиологических изменений в желудочно-кишечном тракте, которые способны вызывать модификацию в составе и количестве циркулирующих метаболитов, продуцируемых бактериями [18]. Обнаружено, что после бариатрической операции происходит специфический сдвиг в микробиоте, который отличается от изменений, связанных с диетическими вмешательствами [19].

Н. Zhang и соавт. изучили изменения микробных сообществ в образцах стула у 9 человек, которых разделили на 3 группы: 1-я — с нормальным весом; 2-я — с морбидным ожирением и 3-я группа — пациенты после гастрешунтирования (ГШ). Оказалось, что люди с ожирением являются носителями метаногенных групп бактерий и архей, продуцирующих водород (H_2), в частности, членов семейства *Prevotellaceae* и некоторых групп *Firmicutes*. Увеличение образования водорода (H_2) облегчает ферментацию поступающих с пищей углеводов, при которой производится больше КЦЖК, которые затем поглощаются эпителием кишечника человека, что может способствовать увеличению массы тела.

В результате после хирургического лечения морбидного ожирения заметно изменилась структура микробного сообщества в образцах стула: увеличилось количество *Gammaproteobacteria* (96,2% из которых были членами семейства *Enterobacteriaceae*) и пропорционально уменьшился титр *Firmicutes*, метаногенных бактерий и архей, что может быть расценено как возможный механизм положительного влияния бариатрической операции на метаболический профиль пациентов (табл. 2) [20].

В исследовании D. Rios-Covian и соавт. показано, что в фекалиях людей с морбидным ожирением концентрация общих КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) и разветвленных КЦЖК (изовалериановая и изомасляная кислоты) была значительно выше, чем у группы с нормальным, избыточным весом и ожирением, что может быть связано с увеличением массы тела [21]. После бариатрической операции, наоборот, отмечалось снижение уровня КЦЖК в образцах фекалий, что также указывает на возможное уменьшение получаемой из продуктов питания энергии [8].

Помимо изменения уровня КЦЖК, исследователи отмечали снижение концентрации разветвленных аминокислот (BCAA) в сыворотке после бариатрической хирургии [22, 23]. В то же время при ожирении повышается титр данных аминокислот. В сыворотке крови выявлена положительная корреляция снижения содержания BCAA и глюкозы с уменьшением численности бактерий *Roseburia*, *Ros. faecis* и *D. longicatena*, которые относятся к типу *Firmicutes* и в большом количестве представлены у людей с ожирением [24].

J. Aron-Wisniewsky и соавт. указывают, что низкий уровень микробного разнообразия гораздо более распространен при морбидном ожирении (у 75% пациентов), чем в группах с нормальной, избыточной массой тела или 1-й и 2-й степенью ожирения. Бариатрическая хирургия увеличивает уровень микробного разнообразия, однако он частично восстанавливается у большинства пациентов спустя год после операции. У большинства прооперированных микробное разнообразие так и остается низким несмотря на значительное улучшение метаболических показателей и потерю массы тела у всех пациентов, в более длительной перспективе, например, пять лет, микробный состав не улучшается [25].

P. Turnbaugh и соавт. выявили взаимосвязь морбидного ожирения с более низкой представленностью *Bacteroides/Prevotella* до ГШ и их увеличение после опера-

ции и снижения массы тела [26]. Предполагается, что эти сообщества бактерий тесно связаны с метаболическими параметрами, например, после ГШ увеличение соотношения *Bacteroides/Prevotella* коррелировало с лучшими результатами по снижению массы тела и лептина плазмы.

Систематический обзор 14 клинических исследований с участием 222 человек показал, что основные изменения на уровне типов бактерий включают снижение относительной численности *Faecalibacterium prausnitzii*, *Firmicutes* и увеличение титра кишечной палочки после рукавной гастрэктомии, а также увеличение *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* после ГШ [27]. R. Murphy и соавт. зафиксировали увеличение типов *Firmicutes*, *Actinobacteria* и уменьшение *Bacteroidetes*. Через 1 год после ГШ у части взрослых с ожирением и СД2 наблюдались ремиссия диабета и увеличение количества бактерий *Roseburia* [28].

Отмечалось, что быстрые изменения в составе микробиома происходят в течение 3 мес после операции и обычно сохраняются некоторое время, но регрессируют до дооперационных значений спустя год [29].

Оценка долгосрочных эффектов бариатрической операции — в течение 9 лет — показала, что кишечный микробиом оказывает прямое влияние на удержание достигнутых результатов в снижении массы тела [19].

Результаты исследований показывают значительное влияние кишечного микробиома на снижение массы

Таблица 2. Изменение состава микробиоты кишечника у пациентов с ожирением до и после бариатрической хирургии

Исследование	Вид бактерий	Свойства
E. Le Chatelier и соавт. [12]	У пациентов с ожирением до ГШ * <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium ramulus</i> , <i>Roseburia cecicola</i> ↓	Продукция бутирата ↓
	<i>Methanobrevibacter smithii</i> , <i>Methanospaera stadtmanae</i> ↓	Продукция CH ₄ ↓
	<i>Akkermansia muciniphila</i> ↑	Деградация слизи ↑
H. Zhang и соавт. [20]	До ГШ <i>Prevotellaceae</i> , некоторые группы <i>Firmicutes</i> ↑	Продукция водорода ↑ (H ₂ облегчает ферментацию углеводов → поглощение КЦЖК * эпителием кишечника ↑ → m* тела ↑)
	После ГШ <i>Gammaproteobacteria</i> (96,2% из них <i>Enterobacteriaceae</i>) ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ метаногенные бактерии и археи ↓	—
	До ГШ <i>Bacteroides / Prevotella</i> ↓	—
P. Turnbaugh и соавт. [26]	После ГШ <i>Bacteroides / Prevotella</i> ↑	m тела ↓ и уровень лептина плазмы ↓
N.K. Davies и соавт. [27]	После рукавной гастрэктомии <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↓, <i>E. coli</i> ↑, <i>Firmicutes</i> ↓	—
	После ГШ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑	—

* Примечание: ГШ — гастрешунтирование; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; m — масса.

тела, изменение метаболических показателей как в течение первого года после бариатрической хирургии, так и в долгосрочной перспективе, однако клиническое значение данных изменений, связь конкретных представителей семейств бактерий с метаболическими изменениями, пока не ясны.

СВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ С ИЗМЕНЕНИЕМ МИКРОБНОГО СОСТАВА ПОЛОСТИ РТА И ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В некоторых научных исследованиях высказано предположение, что бактерии желудочно-кишечного тракта и полости рта — потенциальный механизм в формировании пищевого поведения и пищевых предпочтений человека [30]. Обсуждается возможная связь между вкусовой чувствительностью и бактериальным составом полости рта [31, 32].

Y. Feng и соавт. обнаружили положительную корреляцию между вкусовой чувствительностью и некоторыми видами бактерий [32]. N. Takahashi связывает присутствие *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* в пленке языка с повышенной чувствительностью к горькому вкусу [33]. Многие бактерии (например, *Actinobacteria*) продуцируют вторичные метаболиты, которые, являясь предшественниками биоактивных веществ, таких, например, как фенолы, могут усиливать ощущение вяжущего и горького вкуса в пищевых продуктах и вызывать адаптацию к восприятию горечи и терпкости, что, вероятно, может уменьшать потребление пищи с горьким вкусом (например, некоторых овощей, специй и др.) [31].

Микробиота слюны у пациента с ожирением отличается от микробиоты людей с нормальным весом: она имеет значительно более низкое бактериальное разнообразие [34]. Эти данные подтверждаются C. Zeigler и соавт., установившими, что количество бактериальных клеток в поддесневой биопленке связано с ожирением ($p < 0,001$): титр 23 видов бактерий был втрое выше у лиц с ожирением, чем в группе с нормальным весом [35]. В недавнем обзоре Ю. Самойловой и соавт. обобщены данные о взаимосвязи изменения состава микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков, проанализированы исследования, показавшие, что дети с ожирением, обладая значительно меньшей способностью правильно определять вкусовые особенности пищи, характеризовались меньшим количеством грибовидных сосочков. Выявлены также различия в экологических показателях микробного альфа-разнообразия (в пределах одного сообщества) у субъектов с ожирением и с нормальной массой тела [36].

Вероятно, в дальнейшем возможно использование этих данных в качестве потенциальных мишеней при терапевтическом лечении ожирения, например, модуляции микробиоты полости рта, а следовательно, и изменения вкусовой чувствительности.

Изменение микробиоты полости рта после бариатрической операции

В ряде исследований сообщается, что через несколько дней после ГШ у большинства пациентов с СД2 значительно улучшаются показатели гликемии, вплоть до полной отмены сахароснижающей терапии. Поскольку в этот период еще не наблюдается снижения массы тела, то,

по одной из гипотез, причиной, влияющей на уровень глюкозы крови, является микробиота кишечника и ротовой полости [37]. Однако большинство исследований проведено через несколько месяцев после ГШ и не отражает в полной мере непосредственных (до потери массы тела) послеоперационных изменений в организме, поэтому представляется целесообразным определение изменений микробиоты полости рта в ближайший послеоперационный период [38].

E. Shillitoe и соавт. исследовали бактериальный состав полости рта в течение 2 нед после операции, когда, по их мнению, происходят наиболее важные изменения. До операции у пациентов с СД2 общее содержание всех бактерий было десятикратно выше, чем у пациентов с ожирением, но без диабета. Помимо микробного состава, зафиксировано повышение воспалительных маркеров, в частности, циркулирующего эндотоксина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и С-реактивного белка. Через 2 нед после операции у пациентов с СД2 снижались уровни циркулирующего эндотоксина и ФНО- α . Что касается изменения микробиоты полости рта, то авторы отмечают десятикратное увеличение количества бифидобактерий [39].

В недавнем исследовании M. Dzunkova и соавт. проанализировали образцы слюны 35 пациентов в 1-е сутки после бариатрической операции, а также спустя 3 и 12 мес. Состав микробиоты слюны пациентов определялся секвенированием ампликона гена *16S rRNA*. При сравнении образцов до операции и через сутки выявлены большие сдвиги микробиоты слюны. Более чем у половины пациентов обнаружена связь снижения ИМТ с увеличением *Veillonella atypica*, *Veillonella sp.*, *Megasphaera micronuciformis* и *Prevotella salivae*. У 25 из 35 пациентов содержание *S. oralis* уменьшилось более чем на 5%. Выявлена также положительная корреляция со снижением ИМТ ($p < 0,001$); доля *Granulicatella elegans*, *Porphyromonas pasteri*, *Gemella sp.* и *Prevotella nanceiensis* увеличилась более чем на 100% у половины участников. Высказано предположение, что микробиота слюны, меняющаяся после операции, может способствовать снижению массы тела, влияя на регуляцию метаболизма организма через ось кишечник–мозг или посредством изменения вкусовых предпочтений [40].

Слюна как возможный субстрат для определения бактериального состава полости рта

Впервые Clough выявил лактобактерии в слюне с использованием well-техники в 1934 г.; позже Tailor и Bibby определили в слюне бактерии *L. acidophilus* и *M. lysodeikticus*. По современным данным, количество бактерий в слюне колеблется от 43 млн до 5,5 млрд в 1 мл, в зубном налете почти в 100 раз больше. Т. Вавилова и соавт. характеризуют слюну как информативную биологическую жидкость, которая в перспективе может стать альтернативой забору крови в качестве маркера функционирования различных систем организма [41]. У пациентов после бариатрической операции наблюдаются различные расстройства органов желудочно-кишечного тракта, в частности снижение моторики, задержка стула, поэтому определение микробиоты слюны и ротовой полости может стать более удобным методом диагностики изменений ее состава. Слюна как биологическая жидкость может стать серьезным объектом для изучения в научной и клинической практике [42].

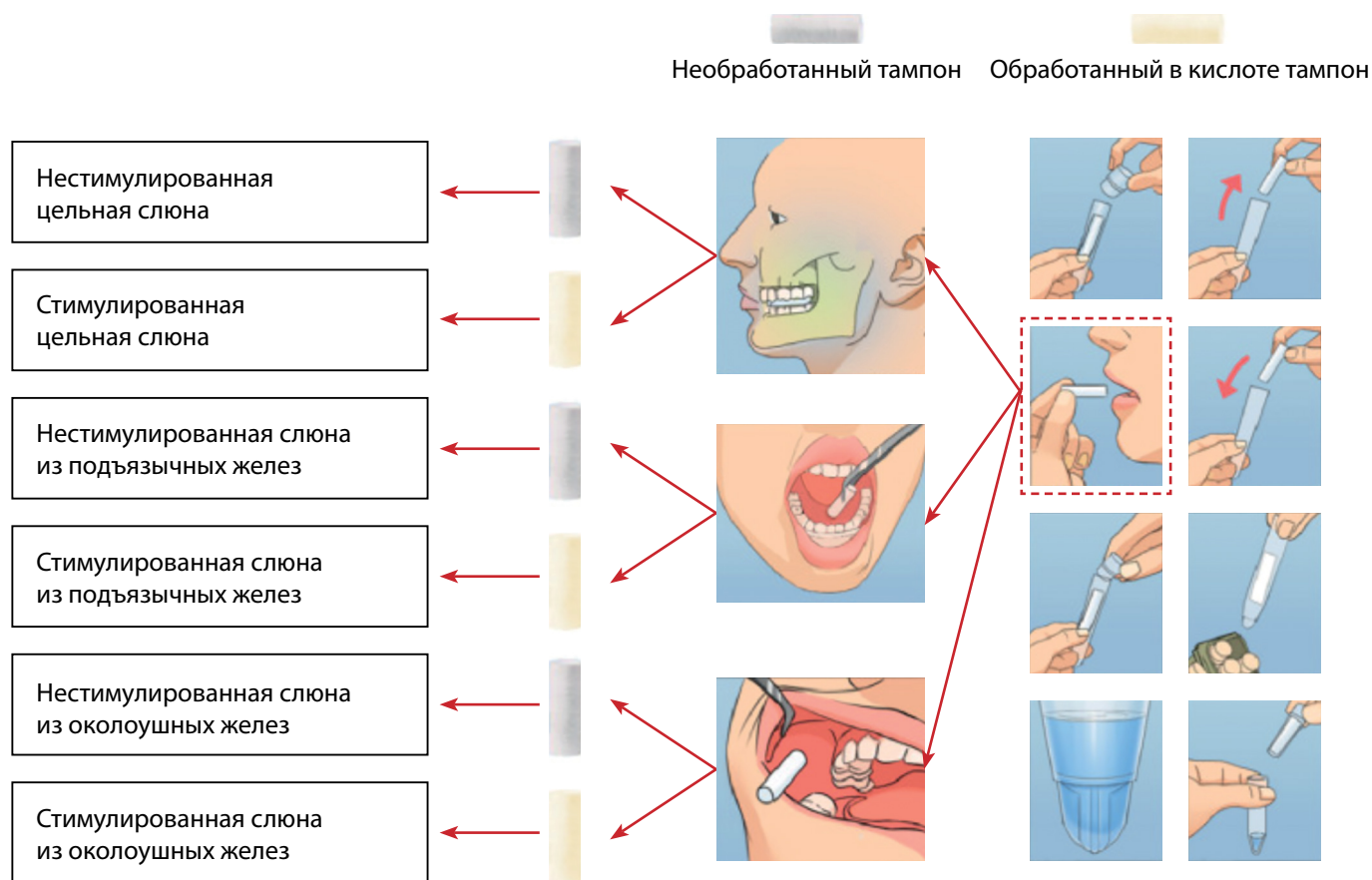


Рис. 1. Различные методы сбора слюны (адаптация схемы Y. Cui и соавт. [43]).

Fig. 1. Various methods of saliva sampling (adapted from the scheme by Y. Cui et al. [43]).

Влияние бариатрической операции на изменение вкусовой чувствительности и выбор пищи

Бариатрическая хирургия приводит к долгосрочной потере веса, улучшению течения СД2, повышению чувства сытости при снижении аппетита и, что интересно, к изменению пищевого поведения в большинстве случаев. Пациенты в послеоперационном периоде находят сладкую и жирную еду менее приятной не только из-за дискомфорта после приема определенной пищи, но и за счет изменения вкусовых ощущений (рис. 2) [44].

Еще в 1995 г. J. Burge и соавт. отметили значительное улучшение восприятия сладкого и горького вкусов через 1,5 и 3 мес после ГШ [45].

Выборка из 103 пациентов с ГШ за период с 2000 по 2011 гг. показала, что у 73% из них изменился вкус ранее привычных продуктов, особенно мяса (умами), сладкой и соленой пищи [46]. Улучшение распознавания сладкого вкуса на раннем этапе (от 1 до 2 мес) после операции подтвердили и M. Nielsen с соавт. [47].

В исследованиях с использованием метода вкусовых полосок Бургхарта обнаружено снижение порога вкусовой чувствительности для кислого вкуса через 1, 2 и 3 мес после ГШ [48]. Кроме сладкого, кислого, горького вкусов, тенденция к улучшению восприятия также прослеживалась и для соленого вкуса [49].

Помимо изменений восприятия разновидности вкуса, оценивалось восприятие интенсивности стимулов вкусовых рецепторов, для чего использовалась серия концентрированных растворов для каждого вкусового стимула, интенсивность которых оценивалась участ-

никами с помощью обобщенной шкалы. Однако в результате тестов на восприятие интенсивности сладкого, соленого и вкуса умами с использованием растворов сахарозы, глюкозы, хлорида натрия и глутамата натрия, которые предлагались пациентам в возрастающих концентрациях, никаких изменений не выявлено [50].

В нескольких исследованиях пытались обнаружить влияние бариатрической хирургии на область вознаграждения в головном мозге, используя progressive-ratio task (PRT — задание на проспективное соотношение) [51]. В одном из таких исследований через 2 мес после ГШ уменьшалась ценность вознаграждения для сладкого и жирового стимулов, но для горького такой зависимости не обнаружено [52, 53]. При использовании визуально-аналоговой шкалы пациенты после ГШ оценивали вкус мороженого (сладко-жировой стимул) как менее приятный, чем после бандажирования желудка. А во время оценки испытуемыми изображений высококалорийной пищи при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии была прослежена корреляция изменения вкусового восприятия со снижением активации мезолимбических путей (система вознаграждения). Авторы отмечали послеоперационное повышение порога восприятия для смешанного стимула «сладкое + жирное», связывая его с ростом уровней постпрандиальных гормонов сытости PYY (пептид YY) и ГПП-1 [54, 55].

Было высказано предположение, что после хирургического лечения ожирения среди пяти основных видов вкуса (сладкий, горький, соленый, кислый и умами)

наиболее часто происходят изменения в восприятии сладкого вкуса, в связи с чем некоторые пациенты, перенесшие бариатрическую операцию, предпочитают употреблять менее сладкие продукты, чем до операции [56].

В недавнем исследовании L. Schiavo и соавт. показали изменения в частоте употребления определенных типов продуктов питания и их переносимости через 1 год после операции. В результате было отмечено снижение потребления хлеба и мучных изделий ($p < 0,001$), молочных продуктов и масел ($p < 0,001$), сладостей ($p < 0,001$), сладких безалкогольных напитков ($p < 0,001$), значительное увеличение потребления овощей и фруктов ($p < 0,001$) как у мужчин, так и у женщин. Не обнаружено существенных изменений в частоте потребления мяса и рыбы у женщин ($p = 0,204$), тогда как у мужчин достоверно выявлено уменьшение потребления мяса ($p = 0,028$). Зафиксированы изменения интенсивности воспринимаемого вкуса жирной ($p = 0,021$), острой пищи ($p = 0,006$) у женщин, вкуса горькой пищи у обоих полов ($p = 0,002$; $p = 0,017$). Наблюдалось общее снижение тяги к сладкой, жирной, соленой пище [57].

Данные, приведенные в этом разделе, согласуются с результатами многих других исследований, где обнаружено снижение предпочтения сладкой и жирной пищи у пациентов после бариатрической хирургии.

Влияние микробиоты кишечника на изменение вкусовых предпочтений

Хотя сложные механизмы, приводящие к изменениям в привычках питания, еще предстоит изучить, некоторые исследователи предполагают, что измененная микробиота кишечника может играть немаловажную роль в модуляции вкусовых предпочтений как усиливая вкусовую чувствительность к пищевым стимулам, так и снижая ее, способствуя набору массы тела [58]. Ученые связывают изменения, наблюдаемые в определенных областях мозга (предклинья и скорлупы), отвечающих за аддиктивное и пищевое поведение, с изменениями в микробиоте желудочно-кишечного тракта и ротовой полости. Вероятно, стремительная модификация микробиоты кишечника вследствие операции может способствовать изменению восприятия пищевых сигналов соответствующими областями мозга, подобно тому, что наблюдается при зависимом пищевом поведении [59]. На животных моделях в настоящее время проводят исследования, в которых мышам с ожирением пересаживают фекальную микробиоту от мышей, перенесших бариатрическую операцию, в результате чего у первых наблюдалось уменьшение жировых отложений [60]. Возможно, положительный результат будет наблюдаться у людей как при аллотрансплантации, так и при аутооттрансплантации фекальной микробиоты.

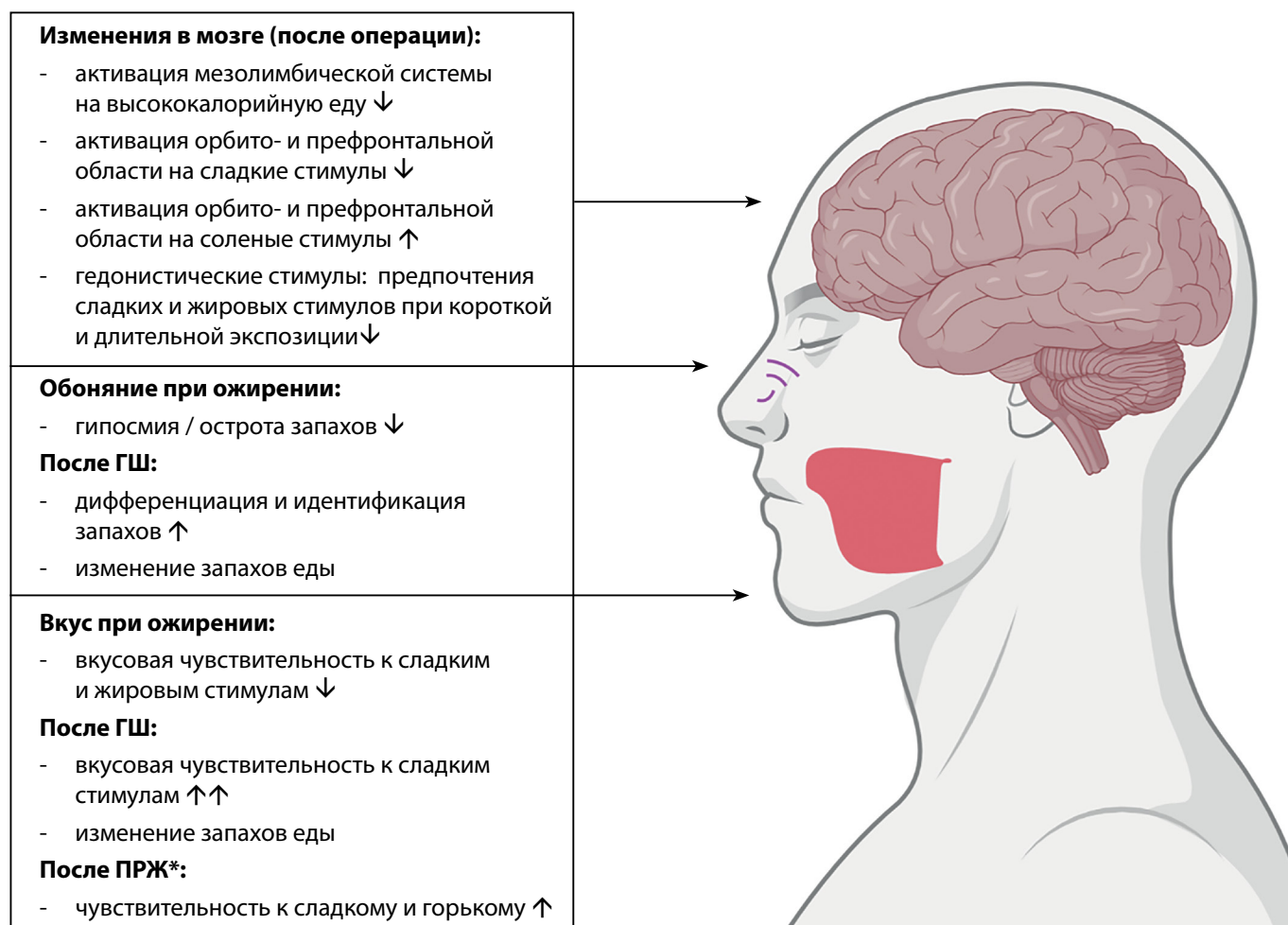


Рис. 2. Схематическое изображение изменений в органах чувств в ответ на вкус и запах после бариатрических процедур (адаптация схемы K. Ahmed и соавт. [44]. Создано на BioRender.com).

* Примечание: ПРЖ — продольная резекция желудка.

Fig. 2. Schematic representation of sensory changes in response to taste and smell after bariatric procedures (adapted from K. Ahmed et al. [44]. Created with BioRender.com).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные данные исследований, в том числе метаанализов, подтверждают факт влияния микробиоты кишечника как на развитие ожирения, так и на изменение вкусовой чувствительности в ответ на пищевые стимулы, что может усугублять прогрессирование данного заболевания.

Бариатрическая хирургия способствует быстрому и стойкому снижению массы тела, в том числе и за счет изменения бактериального состава кишечника, однако в настоящее время патогенез данного влияния остается малоизученным. После бариатрических операций достоверно изменяется восприятие ранее привычных для пациентов вкусовых стимулов, как предполагается, за счет изменения кишечной микробиоты, микробиоты слюны и производства метаболитов бактериями, которые оказывают системное воздействие на весь организм.

Исследование слюны может стать перспективным методом определения изменений микробного состава не только ротовой полости, но и кишечника, что позволит в будущем упростить лабораторную диагностику для пациентов, перенесших бариатрическую операцию.

Результаты, проанализированные в данной статье, могут быть полезны для будущих исследователей при выяснении связи между микробиотой полости рта и изменением вкусовой чувствительности у бариатрических пациентов, при разработке методов модуляции микробиоты, при использовании специфических веществ, способных влиять на порог вкусового восприятия, что, в свою очередь, может способствовать формированию здоровых пищевых привычек и снижению массы тела. Введение в рацион достаточного количества продуктов, содержащих пробиотики и пребиотики, поддержит стабильное удержание уменьшенной массы тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Дзгоева Ф.Х. — редактирование текста статьи, внесение правок; Силина Н.В. — анализ литературных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization [Internet]. *The challenge of obesity - quick statistics 2016* [cited 01.02.23]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
- Kelly T, Yang W, Chen C-S, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431-1437. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
- Han Y, Kim G, Ahn E, et al. Integrated metagenomics and metabolomics analysis illustrates the systemic impact of the gut microbiota on host metabolism after bariatric surgery. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(7):1224-1234. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14689>
- Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH, et al. Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(5):640-646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.04.013>
- Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(9):639-647. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3089>
- Leung R, Covasa M. Do gut microbes taste? *Nutrients*. 2021;13(8):2581. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082581>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Ren Z, Wang H, Cui G, et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021;70(7):1253-1265. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323826>
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):11-25. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.150>
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Takai S, Yasumatsu K, Inoue M, et al. Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. *FASEB J*. 2015;29(6):2268-2280. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-265355>
- Vascellari S, Melis M, Cossu G, et al. Genetic variants of TAS2R38 bitter taste receptor associate with distinct gut microbiota traits in Parkinson's disease: A pilot study. *Int J Biol Macromol*. 2020;165:665-674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.056>
- Khera S, Saigal A. Assessment and evaluation of gustatory functions in patients with diabetes mellitus Type II: A study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):204. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_555_17
- Besnard P, Christensen JE, Bernard A, et al. Identification of an oral microbiota signature associated with an impaired orosensory perception of lipids in insulin-resistant patients. *Acta Diabetol*. 2020;57(12):1445-1451. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01567-9>
- Seeley RJ, Chambers AP, Sandoval DA. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab*. 2015;21(3):369-378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.001>
- Li JV, Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut*. 2011;60(9):1214-1223. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.234708>
- Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015;22(2):228-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.009>
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
- Rios-Covian D, González S, Nogacka AM, et al. An Overview on Fecal Branched Short-Chain Fatty Acids Along Human Life and as Related With Body Mass Index: Associated Dietary and Anthropometric Factors. *Front Microbiol*. 2020;11(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00973>
- Gralka E, Luchinat C, Tenori L, et al. Metabolomic fingerprint of severe obesity is dynamically affected by bariatric surgery in a procedure-dependent manner. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1313-1322. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110536>
- Wijayatunga NN, Sams VG, Dawson JA, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery alters serum metabolites and fatty acids in patients with morbid obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(8):e3045. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3045>

24. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
25. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut.* 2019;68(1):70-82. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>
26. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-484. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
27. Davies NK, O'Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(4):656-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.01.033>
28. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, et al. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obes Surg.* 2017;27(4):917-925. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2399-2>
29. Shen N, Caixàs A, Ahlers M, et al. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(8):1367-1373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.038>
30. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays.* 2014;36(10):940-949. doi: <https://doi.org/10.1002/bies.201400071>
31. Besnard P, Christensen JE, Brignot H, et al. Obese subjects with specific gustatory papillae microbiota and salivary cues display an impairment to sense lipids. *Sci Rep.* 2018;8(1):6742. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24619-1>
32. Feng Y, Licandro H, Martin C, et al. The associations between biochemical and microbiological variables and taste differ in whole saliva and in the film lining the Tongue. *Biomed Res Int.* 2018;1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2838052>
33. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from "who are they?" to "what are they doing?" *J Dent Res.* 2015;94(12):1628-1637. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034515606045>
34. Wu Y, Chi X, Zhang Q, et al. Characterization of the salivary microbiome in people with obesity. *PeerJ.* 2018;6(12):e4458. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.4458>
35. Zeigler CC, Persson GR, Wondimu B, et al. Microbiota in the Oral Subgingival Biofilm Is Associated With Obesity in Adolescence. *Obesity.* 2012;20(1):157-164. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.305>
36. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., и др. Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2021. — Т. 66. — №5. — С. 38-41. [Samoilova YuG, Oleynik OA, Kudlay DA, et al. Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(5):38-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41>
37. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, et al. Loss of Insulin Resistance after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Time Course Study. *Obes Surg.* 2005;15(4):474-481. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053723402>
38. Li J V., Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011;60(9):1214-1223. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.234708>
39. Shillitoe E, Weinstock R, Kim T, et al. The oral microflora in obesity and type-2 diabetes. *J Oral Microbiol.* 2012;4(1):19013. doi: <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.19013>
40. Džunková M, Lipták R, Vlková B, et al. Salivary microbiome composition changes after bariatric surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):20086. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76991-6>
41. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. *Слюна. Аналитические возможности и перспективы.* — М.: БИНОМ; 2014. — 312 с. [Vavilova TP, Ianushevich OO, Ostrovskaya IG. *Sliuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy.* Moscow: BINOM; 2014. 312 p. (In Russ.)].
42. Cui Y, Yang M, Zhu J, et al. Developments in diagnostic applications of saliva in human organ diseases. *Med Nov Technol Devices.* 2022;13(1):100115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100115>
43. Cui Y, Zhang H, Zhu J, et al. Unstimulated Parotid Saliva Is a Better Method for Blood Glucose Prediction. *Appl Sci.* 2021;11(23):11367. doi: <https://doi.org/10.3390/app112311367>
44. Ahmed K, Penney N, Darzi A, Purkayastha S. Taste changes after bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2018;28(10):3321-3332. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3420-8>
45. Burge JC, Schaumburg JZ, Choban PS, et al. Changes in patients' taste acuity after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(6):666-670. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00182-4)
46. Graham L, Murty G, Bowrey DJ. Taste, smell and appetite change after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2014;24(9):1463-1468. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1221-2>
47. Nielsen MS, Andersen INSK, Lange B, et al. Bariatric surgery leads to short-term effects on sweet taste sensitivity and hedonic evaluation of fatty food stimuli. *Obesity.* 2019;27(11):1796-1804. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22589>
48. Holinski F, Menenakos C, Haber G, et al. Olfactory and gustatory function after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25(12):2314-2320. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1683-x>
49. Ekmekcioglu C, Maedge J, Lam L, et al. Salt taste after bariatric surgery and weight loss in obese persons. *PeerJ.* 2016;4(4):e2086. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.2086>
50. Nance K, Eagon J, Klein S, Pepino M. Effects of sleeve gastrectomy vs. roux-en-y gastric bypass on eating behavior and sweet taste perception in subjects with obesity. *Nutrients.* 2017;10(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10010018>
51. Abdeen GN, Miras AD, Alqahtani AR, le Roux CW. Vertical sleeve gastrectomy in adolescents reduces the appetitive reward value of a sweet and fatty reinforcer in a progressive ratio task. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(2):194-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.10.033>
52. Miras AD, Jackson RN, Jackson SN, et al. Gastric bypass surgery for obesity decreases the reward value of a sweet-fat stimulus as assessed in a progressive ratio task. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):467-473. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036921>
53. Ribeiro G, Camacho M, Fernandes AB, et al. Reward-related gustatory and psychometric predictors of weight loss following bariatric surgery: a multicenter cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(3):751-761. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa349>
54. Scholtz S, Miras AD, Chhina N, et al. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding. *Gut.* 2014;63(6):891-902. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305008>
55. Goldstone AP, Miras AD, Scholtz S, et al. Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward after gastric bypass surgery for obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):599-609. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2665>
56. Molin Netto BD, Earthman CP, Farias G, et al. Eating patterns and food choice as determinant of weight loss and improvement of metabolic profile after RYGB. *Nutrition.* 2017;33(3):125-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.007>
57. Schiavo L, Aliberti SM, Calabrese P, et al. Changes in food choice, taste, desire, and enjoyment 1 year after sleeve gastrectomy: A prospective study. *Nutrients.* 2022;14(10):2060. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102060>
58. Sanmiguel CP, Jacobs J, Gupta A, et al. Surgically induced changes in gut microbiome and hedonic eating as related to weight loss: Preliminary findings in obese women undergoing bariatric surgery. *Psychosom Med.* 2017;79(8):880-887. doi: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000494>
59. Dong TS, Gupta A, Jacobs JP, et al. Improvement in uncontrolled eating behavior after laparoscopic sleeve gastrectomy is associated with alterations in the brain-gut-microbiome axis in obese women. *Nutrients.* 2020;12(10):2924. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102924>
60. Ilhan ZE, DiBaise JK, Isern NG, et al. Distinctive microbiomes and metabolites linked with weight loss after gastric bypass, but not gastric banding. *ISME J.* 2017;11(9):2047-2058. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.71>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]**; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>; e-mail: similnatav@mail.ru

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, Cand. Sci. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>; Scopus Author ID: 57202120653; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.12.2022. Рукопись одобрена: 18.01.2023. Received: 04.12.2022. Accepted: 18.01.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзгоева Ф.Х., Силина Н.В. Микробиота как фактор, влияющий на изменение вкусовых предпочтений после бариатрической операции // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12755>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzgoeva FKh., Silina N.V. Microbiota as a factor influencing the change in taste preferences after bariatric surgery // *Endocrine surgery*. 2022;16(1):13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12755>

ФЕОХРОМОЦИТОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВИДЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРЕХРОСТКОВОЙ ЦИТОПЕНИИ



© С.В. Сергийко¹, Д.В. Коротовский^{2*}, В.Л. Тюльганова³, И.В. Ломова³, А.С. Буторин²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

³ГБУЗ ЧОКБ, Челябинск, Россия

Представлен клинический случай течения заболевания у пациента 22 лет с феохромоцитомой левого надпочечника, осложненной развитием паранеопластического синдрома в виде миелодиспластического синдрома. Дебют заболевания сопровождался классической клинической картиной, характерной для феохромоцитомы. По данным мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости выявлена большая опухоль левого надпочечника. В результате лабораторного обследования подтверждены высокая концентрация катехоламинов мочи, а также тяжелая анемия и тромбоцитопения. Пациент консультирован гематологом, проведена стеральная пункция с иммунофенотипированием, диагностирован вторичный гипопластический синдром неуточненной этиологии. После длительной предоперационной медикаментозной подготовки α-адреноблокаторами, коррекции анемии и тромбоцитопении выполнена хирургическая операция — торакофренолапаротомия, левосторонняя адреналэктомия, спленэктомия. Гистологическое заключение после операции: зрелая феохромоцитома с расстройством кровообращения; морфологические изменения селезенки, характерные для анемии.

В раннем послеоперационном периоде пациенту проводилась заместительная терапия надпочечниковой недостаточности, плазмозаместительная терапия и инфузии тромбоконцентрата с целью коррекции анемии и тромбоцитопении. В позднем послеоперационном периоде сохранялись явления анемии и тромбоцитопении без проявлений геморрагического синдрома. Миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии и тромбоцитопении тяжелой степени сохранялся в течение длительного периода времени и требовал периодической коррекции. Лишь спустя 5 лет после хирургического удаления феохромоцитомы у пациента наметилась тенденция к нормализации показателей крови и нивелированию лабораторных признаков миелодиспластического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; паранеопластический синдром; миелодиспластический синдром.

PHEOCHROMOCYTOMA WITH PARANEOPLASTIC PHENOMENA MANIFESTED AS MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

© Sergei V. Sergiiko¹, Denis V. Korotovskiy^{2*}, Valeria L. Tul'ganova³, Irina V. Lomova³, Alexander S. Butorin²

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk city clinical hospital №1, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk regional clinical hospital, Chelyabinsk, Russia

We present a clinical case of 22yo patient with diagnosis of pheochromocytoma complicated with myelodysplastic syndrome as manifestation of paraneoplastic phenomenon. The onset of the disease displays typical clinical picture of pheochromocytoma. After medical examination and survey it was discovered a tumor in left adrenal gland and elevation of metanephrines and normetanephrines. In addition, patient has severe anemia and thrombocytopenia. Sternal puncture with morphological examination and immunophenotyping were performed. Patient had consulted by hematologist. After all additional analysis cause of anemia and thrombocytopenia remained unknown and related to presence of tumor.

Patient was performed a long-time and vast pre-operative preparation with administration of doxazosin and transfusions of blood and platelet concentrate. In continuation, mass in left adrenal gland was excised with spleen by thoracophrenolaparotomy. Morphology confirmed pheochromocytoma, which has typical histological structure and circulatory disorders. Spleen has no specific features except of focuses of extramedullary hematopoiesis. Patient has short period of hormone therapy to avoid adrenal crisis on post-operative stage. Also massive transfusions of blood and platelet concentrate was performed due to persisting anemia and thrombocytopenia. There were no manifestations of hemorrhage syndrome after the surgery. Myelodysplastic syndrome was detected 3 month later and manifested itself in form of refractory anemia and severe thrombocytopenia, which persisted for long period and required corrections with therapy and transfusions. Only through 5-year observation after adrenalectomy patient has positive dynamic and leveling of laboratory tests without symptoms of myelodysplastic syndrome.

KEYWORDS: pheochromocytoma; paraneoplastic syndromes; myelodysplastic syndromes.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома — опухоль нейроэндокринного происхождения, образующаяся из особых клеток, расположенных в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях и параганглиях, секретирующая избыточное количество катехоламинов. Клинически заболевание протекает с синдромом артериальной гипертензии различного характера и степени выраженности, которая регистрируется почти у 95% больных. Основным проявлением феохромоцитомы служит симпато-адреналовый криз, который характеризуется внезапным повышением систолического артериального давления (АД), тахикардией, ощущением внутренней дрожи, вегетососудистыми реакциями. В то же время встречаются и нормотензивные, бессимптомные варианты течения заболевания [1].

Большинство феохромоцитом имеют спорадический характер, однако в 10% случаев они возникают в ассоциации с наследственно обусловленными аутосомно-доминантными заболеваниями. 80–85% феохромоцитом развиваются в надпочечниках, вне их образуются 15–20% опухолей, при этом четверть из них носят наследственный характер. В рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2а типа, или синдрома Сиппла, феохромоцитома является второй по частоте опухолью, выявляющейся у 60–75% больных, причем в 50–80% случаев она является двусторонней [1–3].

Все феохромоцитомы, согласно Международной гистологической классификации (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2017 г.), относятся к категории злокачественных опухолей, а термин «злокачественная феохромоцитома» заменен термином «метастатическая феохромоцитома» [4].

В мировой литературе имеются единичные упоминания о развитии паранеопластического синдрома у больных феохромоцитомой. В описании одного клинического наблюдения у пациента молодого возраста проявления болезни начались с желтухи и клинической картины системной воспалительной реакции, что больше характерно для заболеваний гепатобилиарного тракта. При обследовании у пациента выявлена опухоль забрюшинного пространства слева, после удаления которой желтуха и явления системной воспалительной реакции самостоятельно купировались. По данным патогистологического исследования опухоль оказалась феохромоцитомой [5]. В другом клиническом наблюдении у пациента 31 года дебют феохромоцитомы проявлялся симпатоадреналовым кризом с развитием острой почечной недостаточности и гемолитической анемии. При обследовании выявлены опухоль левого надпочечника и повышение концентрации метанефрина и норметанефрина в крови, что подтверждало диагноз феохромоцитомы [6]. Еще реже встречаются наблюдения феохромоцитом, сочетающихся с различными гематологическими синдромами либо являющихся их причиной. В Индии описано клиническое наблюдение, когда у пациента с опухолью надпочечника дебют заболевания сопровождался лихорадкой неясного генеза и гемолитической анемией. Опухоль левого надпочечника после удаления оказалась феохромоцитомой. Несмотря на проведенное оперативное лечение, анемия у пациента сохранялась, а хромоаффинная опухоль прогрессировала с формированием интрадермальных очагов

метастазирования, подтвержденных цитологическим исследованием [7]. Редкий вариант «немой» феохромоцитомы мочевого пузыря, клиническим проявлением которой была только анемия, описан в 2017 г. [8]. Имеется небольшое количество клинических наблюдений сочетания аутоиммунной гемолитической анемии и злокачественных солидных опухолей, при которых отмечался характерный для паранеопластических синдромов тромбоцитоз [9]. При этом в литературе отсутствуют сведения о сочетании солидной хромоаффинной опухоли надпочечника или параганглиомы с миелодиспластическим синдромом с треххростковым нарушением гемопоэза.

Описанный клинический случай демонстрирует злокачественный характер хромоцитомы и разнообразность клинической картины данного заболевания.

Пациент К., 22 лет, заболел в апреле 2016 г., когда стал отмечать головные боли, слабость, эпизоды потери сознания на фоне высокого артериального давления (АД до 240 и 120 мм рт.ст.), также беспокоили перебои в работе сердца, тошнота, потливость во время гипертонических кризов, онемение нижних конечностей, похудание на 20 кг за полгода. При обследовании на амбулаторном этапе у пациента обнаружена анемия тяжелой степени, в связи с чем госпитализирован в экстренном порядке в терапевтическое отделение стационара по месту жительства.

При первичном лабораторном обследовании количество эритроцитов составило $1,03 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина — 44 г/л, цветной показатель — 0,9, тромбоциты $10 \times 10^9/л$, СОЭ 50 мм/ч, калий 5,4 ммоль/л, мочевины 6,0 ммоль/л, креатинин 111,4 ммоль/л.

Инструментальное обследование включало фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) и ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. При ФГДС обнаружены острые геморрагические эрозии антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным УЗИ брюшной полости подтверждено наличие опухолевого образования забрюшинного пространства слева размерами до 110×90×80 мм. Консультирован гематологом, установлен предварительный диагноз: В12-фолиеводефицитная анемия. Проведенное лечение (цианкобаламин 500 мкг в сутки, фолиевая кислота 1 мг в сутки) эффекта не имело.

Учитывая результаты обследования, направлен в Челябинскую областную клиническую больницу, где был дополнительно обследован. Гормональный статус: кортизол крови — 198,8 нмоль/л, норметанефрина мочи — 3349 пг/мл, метанефрина мочи — более 3600 пг/мл, дегидроэпиандростерон крови — 291,4 мг/дл, паратиреоидный гормон — 40,6 пг/мл, кальцитонин — менее 2,0 нг/мл. Общий анализ крови от 10.09.2016: эритроциты — $2,26 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 70 г/л, тромбоциты — $11 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,68 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 13%, сегментоядерные нейтрофилы — 37%, лимфоциты — 41%, моноциты — 8%, плазматические клетки — 1%, гематокрит — 21,8%. Через 17 сут показатели незначительно улучшились: эритроциты — $3,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 84 г/л, тромбоциты — $32 \times 10^9/л$, СОЭ 69 мм/ч. Учитывая результаты УЗИ и лабораторного обследования, пациенту выставлен диагноз: феохромоцитома левого надпочечника с подозрением на паранеопластический синдром.

Госпитализирован в эндокринологическое отделение Челябинской областной клинической больницы

(ГБУЗ ЧОКБ), где проводились дальнейшее обследование, коррекция гематологических нарушений (плазмозомо-трансфузии, инфузии тромбоконцентрата) и гемодинамических нарушений (доксазозин 4 мг/сут с титрованием дозы до 8 мг/сут) до стабилизации показателей гемодинамики.

Проведена стерильная пункция с цитологическим исследованием, иммунофенотипированием и молекулярно-генетическим тестированием пунктата. По результатам миелограммы обнаружено, что костный мозг многоклеточный, эритроидный росток несколько расширен, замедленно созревание нейтрофилов на уровне сегментарных. Заключение: гипопластический синдром, трехростковая цитопения неуточненной этиологии. Произведена трепанобиопсия крыла подвздошной кости. Несмотря на терапию α -адреноблокаторами, после проведения биопсии у пациента развился симпатоадреналовый криз (АД 220/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 130 в минуту), который был купирован инфузионной кардиотропной терапией с периферическими вазодилататорами. По результатам трепанобиопсии крыла подвздошной кости обнаружены гиперплазия кроветворного костного мозга преимущественно за счет гранулоцитарного роста, диспластические изменения всех трех ростков на фоне гипоплазии эритроидного и мегакариоцитарного ростков, картина миелодиспластического синдрома.

Пациент был консультирован офтальмологом, неврологом, ревматологом с рекомендациями по дальнейшему обследованию. Дополнительно были определены уровни волчаночного антикоагулянта, иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, компонентов комплемента C3, C4, ревматоидного фактора, С-реактивного протеина. В результате дополнительного обследования диагностирована ангиопатия сетчатки обоих глаз, нейрофиброматоз 1-го типа, данных за системные заболевания соединительной ткани не выявлено.

При проведении УЗИ почек и надпочечников в проекции левого надпочечника обнаружено овальной формы гипозоногенное образование размерами 109×75×90 мм, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, гиповаскулярное. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства: правый надпочечник обычной формы, положения и размера, в проекции левого надпочечника выявлено объемное образование овальной формы, с четкими, ровными контурами, размерами 112×79×93 мм, неоднородной структуры, с наличием точечных и линейных обызвествлений, которое неравномерно накапливало контраст, деформировало, смещало левую почку, положение, форма и размеры селезенки были не изменены, структура ее гомогенная, обычной плотности. На электрокардиограмме (ЭКГ) зафиксирована синусовая тахикардия с ЧСС 125 в минуту, электрическая ось сердца расположена вертикально, поворот сердца относительно продольной оси против часовой стрелки. Эхокардиография показала умеренную концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка, увеличение левого предсердия, митрально-папиллярную дисфункцию 1-й степени, при этом сократительная функция миокарда была сохранена, а легочная гипертензия была незначительной.

Суточное мониторирование ЭКГ и АД: синусовая тахикардия с эпизодами миграции ритма по предсердиям с ЧСС днем 87–167 в минуту, ночью 77–118 в минуту, редкие одиночные наджелудочковые экстрасистолы, диагностически значимых изменений сегмента ST не выявлено, средняя величина систолического артериального давления (САД) характерна ночью для умеренной АГ, днем без существенных особенностей, средняя величина диастолического артериального давления (ДАД) в течение всего времени без существенных особенностей, снижение САД ночью недостаточное, снижение ДАД ночью в пределах нормальных значений; ФГДС: эрозий и язв слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не обнаружено; фиброколоноскопия: дискинетический колит по гипотоническому типу, органической патологии на момент осмотра не выявлено; МРТ головного мозга: данных за объемный процесс головного мозга не получено, начальные проявления внутренней симметричной гидроцефалии; однофотонная эмиссионная компьютерная томография костной системы (ОФЭКТ-КТ): признаков очагового поражения, соответствующих остеобластическим метастазам костной системы, на момент осмотра не выявлено.

Решением консилиума высказано предположение, что миелодиспластический синдром имеет вторичный характер и, вероятно, обусловлен наличием опухоли надпочечника. Также было рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с тропными к хромоаффинной ткани радионуклидами для уточнения наличия и топической диагностики отдаленных метастазов феохромоцитомы. После оформления документов на оказание высокотехнологичной медицинской помощи и консультации в одном из федеральных медицинских центров (ОФЭКТ-КТ и КТ не проведено) пациенту было рекомендовано продолжить симптоматическую терапию в связи с высокими анестезиологическими и хирургическими рисками. В дальнейшем режим лечения не соблюдал, прекратил прием α -адреноблокаторов, неоднократно госпитализировался с симпатоадреналовыми кризами в терапевтический стационар по месту жительства, где наряду с кардиотропной терапией проводилась и коррекция анемии.

Через 2 мес вновь появился в поле зрения хирурга-эндокринолога и госпитализирован в эндокринологическое отделение ЧОКБ для подготовки к оперативному лечению по жизненным показаниям. В течение 30 сут проводилась предоперационная подготовка — введение 20 доз тромбоконцентрата и 6 доз эритроцитарной массы, медикаментозная терапия α -адреноблокаторами (пероральный прием доксазозина 12 мг/сут), β -адреноблокаторами (пероральный прием метопролола 20 мг/сут), антиаритмическими препаратами (пероральный прием ивабрадина 7,5 мг/сут). После стабилизации показателей гемодинамики и крови пациент переведен в Областной центр эндокринной хирургии на базе 2-го хирургического отделения ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинска». Показатели общего анализа крови (ОАК) за день до операции (15.02.2017): эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 106 г/л, тромбоциты $48 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,0 \times 10^9/л$. Биохимические показатели крови и показатели коагулограммы в пределах нормы. В условиях ОРИТ непосредственно перед операцией пациенту введено 9 доз (320 мл) тромбоконцентрата.



Рис. 1. Макропрепарат удаленного надпочечника на разрезе.

16.02.2017 выполнена операция — торакофрено-
лапаротомия, левосторонняя адреналэктомия с опу-
холью, симультанная спленэктомия. Опухоль топогра-
фически располагалась в забрюшинном пространстве

типично, замещала собой всю ткань надпочечника, компремировала верхний полюс левой почки с ее сосудами и селезеночные сосуды, имела собственную капсулу, признаков инвазии в окружающие органы и клетчатку не отмечалось. Размеры опухоли составляли 11,5×8,5×9,5 см (рис. 1). Ствол надпочечниковой вены диаметром не более 5 мм был коротким и впадал непосредственно в левую почечную вену. Селезенка была умеренно увеличена, размеры ее составляли 16,0×10,0×7,0 см.

Интраоперационно отмечались характерные для феохромоцитомы гемодинамические изменения: на этапе мобилизации опухоли отмечалась артериальная гипертензия (САД 220 и ДАД 100 мм рт. ст.), после перевязки надпочечниковой вены — кратковременное снижение (САД до 70 и ДАД 35 мм рт. ст.) (рис. 2). Операция сопровождалась выраженными проявлениями геморрагического синдрома (диффузная капиллярная кровоточивость тканей), общий объем кровопотери составил до 1500 мл, в связи с чем пациенту интраоперационно было введено около 310 мл свежезамороженной плазмы, 200 мл тромбоконцентрата и 280 мл эритроцитарной массы.

В раннем послеоперационном периоде сохранялась тенденция к артериальной гипотензии, на фоне интенсивной заместительной терапии показатели гемодинамики

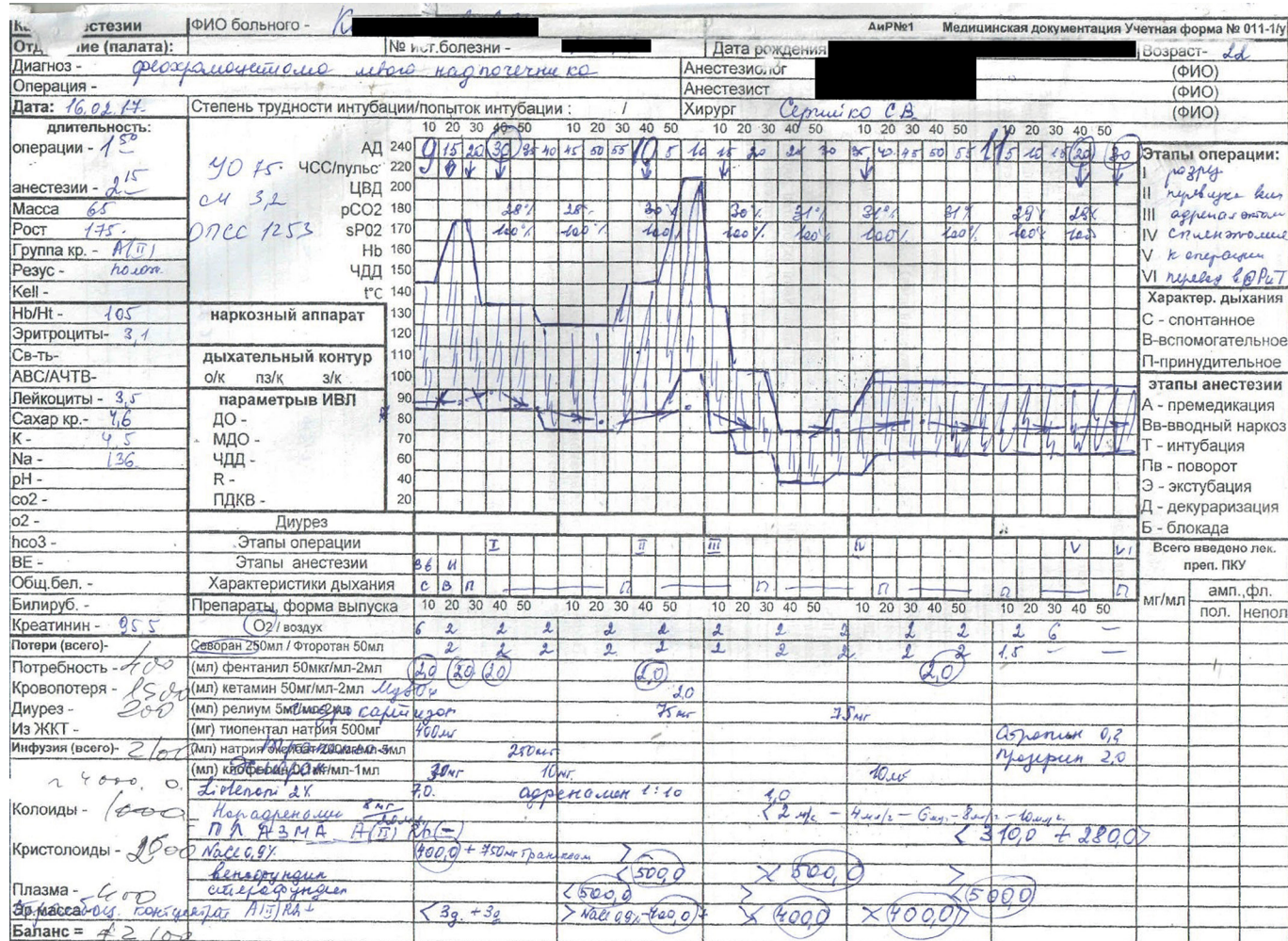


Рис. 2. Копия карты течения анестезии пациента К.

стабилизировались (САД от 105 до 134 и ДАД от 70 до 75 мм рт. ст., ЧСС в пределах 80–115 в минуту). После операции ОАК (16.02.2017): эритроциты $2,79 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 81 г/л, тромбоциты $67 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,2 \times 10^9/л$.

Патоморфологическим исследованием подтвержден диагноз феохромоцитомы: узел в капсуле альвеолярно-трабекулярного строения из крупных полиморфных клеток с полями некроза, фиброза, обильных кровоизлияний соответствует зрелой феохромоцитоме с расстройством кровообращения. В препарате селезенки сохраненная гистологическая структура с морфологическими признаками, характерными для анемии (очаги экстрамедуллярного кроветворения).

Несмотря на проводимую в течение 3 сут после операции заместительную терапию компонентами крови (эритроцитарная масса 930 мл, свежезамороженная плазма 1430 мл), у пациента сохранялись анемия и тромбоцитопения (эритроциты $2,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты $28 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,2 \times 10^9/л$). Лишь на 7-е сутки после операции наметилась тенденция к стабилизации показателей крови, восстановилась гемодинамика, в удовлетворительном состоянии пациент переведен в хирургическое отделение. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Перед выпиской (через 21 день) повторно консультирован гематологом, выставлен диагноз: вторичный гипопластический синдром.

Однако через 43 дня вновь госпитализирован в терапевтическое отделение стационара по месту жительства с анемией тяжелой степени. Показатели ОАК (от 18.04.2017): эритроциты $1,52 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 40 г/л, тромбоциты $14 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,3 \times 10^9/л$. Проведена заместительная терапия эритроцитарной массой с индивидуальным подбором. ОАК (от 24.04.2017): эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $14 \times 10^9/л$, лейкоциты $3,3 \times 10^9/л$. Направлен на очередную консультацию гематолога, после которой рекомендовано продолжить заместительную терапию компонентами крови с индивидуальным подбором.

В августе 2020 г., спустя 3,5 года после оперативного лечения, по результатам проведенного обследования данных за рецидив хромаффиномы нет (адренокортикотропный гормон 14,6 пг/мл, кортизол 230 нмоль/мл, метанефрин крови 39,8 пг/мл, норметанефрин крови 53,5 пг/мл, дегидроэпиандростерон крови 238 нг/дл, паратиреоидный гормон 66,1 пг/мл, тиреотропный гормон 1,56 мкМЕ/мл, натрий 139 ммоль/л, кальций 1,27 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л), показатели красной крови нормализовались, Hb 145 г/л.

При очередном обследовании осенью 2022 г. рецидива феохромоцитомы нет, клинических и лабораторных признаков анемии и тромбоцитопении не выявлено. Показатели ОАК находятся в пределах референсных значений (эритроциты $3,45 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 120 г/л, лейкоциты $5,1 \times 10^9/л$, тромбоциты 240 млрд/л, СОЭ 15 мм/ч); показатели общего анализа мочи (от 06.12.2022) в норме, глюкоза крови 3,51 ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие паранеопластического синдрома связывают с иммунным ответом организма на опухоль и выработкой биологически активных веществ (антител, различных компонентов системы комплемента, провоспалительных цитокинов), которые могут воздействовать не только на опухоль, но и на другие органы и системы. Патогенетическая связь паранеопластического синдрома и опухоли подтверждается и тем, что после излечения или удаления опухоли, вызывающей эти феномены, постепенно нивелируются и проявления паранеопластического синдрома [10]. В литературе описаны наблюдения пациентов с феохромоцитомой, имеющих высокую концентрацию IL-6 в крови, что клинически проявлялось лихорадкой, гематологическими нарушениями (гипохромной микроцитарной анемией, тромбоцитозом) и изменениями показателей гемостаза (гипофибриногенемией, коагулопатиями различного проявления) [11–13]. Однако остается не ясным, является ли повышение концентрации IL-6 следствием его неспецифической продукции феохромоцитомой, или же это системная ответная реакция организма на длительную избыточную концентрацию катехоламинов в крови. Нейрофиброматоз 1-го типа с поражением кишечника может сопровождаться рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями и стать причиной железодефицитной анемии [14], но у данного пациента проявлений желудочно-кишечных кровотечений не было.

Длительно сохраняющаяся анемия и тромбоцитопения после удаления феохромоцитомы у нашего пациента первое время служили поводом для сомнений о наличии патогенетической связи между опухолью и миелодиспластическим синдромом.

В итоге, принимая во внимание отдаленные результаты лечения, а именно нормализацию показателей общего анализа крови, можно считать, что миелодиспластический синдром являлся осложнением длительно существующей феохромоцитомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение описывает достаточно редкое осложнение феохромоцитомы в виде вторичного миелодиспластического синдрома. Помимо анемии, не характерной для большинства первичных опухолей надпочечников, у пациента развились тромбоцитопения и лейкопения без вторичных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Платонова Н.М., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В., и др. Феохромоцитома / В кн.: Трошина Е.А., ред. *Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу)*. — М.: ООО Издательство «Трида»; 2017. — С. 75-94. [Platonova NM, Yulina MJ, Molashenko NV, et al. *Feochromocytoma*. In: Troshina EA. editor. *Sbornik metodicheskikh rekomendacij: (v pomoshh' prakticheskomu vrachu)*. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Triada»; 2017. P. 75-94. (In Russ.)].
2. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 63-71. [Bel'tsevich DG, Troshina EA, Yulina MI. Pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):63-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056163-71>
3. Сергийко С.В., Привалов В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи (продолжение 50-летнего наблюдения) // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 44-48. [Sergiyko SV, Privalov VA. The syndrome of multiple endocrine neoplasia type IIA in three generations of one family (continued 50-years of observation). *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):44-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015344-48>
4. Фритц К., Перси К., Джек Э., и др. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О) / Под ред. Беляева А.М., Чепик О.Ф., Артемьева А.С., и др. — СПб.: Издательство «Вопросы онкологии»; 2017. [Fritts K, Persi K, Dzhek E, et al. *Mezhdunarodnaia klassifikatsiya boleznei — onkologiya (MKB-O)*. Ed. by Beliaeva AM, Chepik OF, Artem'eva AS, et al. Saint Petersburg: Izdatel'stvo «Voprosy onkologii»; 2017. (In Russ.)].
5. Chung CH, Wang CH, Tzen CY, Liu CP. Intrahepatic cholestasis as a paraneoplastic syndrome associated with pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(2):175-179. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345363>
6. Sharma N, Ravi D, Khan M, et al. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Fulminant Renal Failure: A Rare Manifestation of Pheochromocytoma. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019(3):1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2397638>
7. Srinivasan R, Kini U, Babu MK, et al. Malignant pheochromocytoma with cutaneous metastases presenting with hemolytic anemia and pyrexia of unknown origin. *J Assoc Physicians India*. 2002;50(5):731-733.
8. Youssef A, Hamade A. Pheochromocytoma: A cause of anemia. *Urol Case Reports*. 2017;(11):53-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2016.12.005>
9. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(7-8):229-236. doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1319-z>
10. Игусева Н.А., Кузнецова В.В. Паранеопластический синдром // *Международный студенческий научный вестник*. — 2018. — Т. 4. — №2. — С. 245-248. [Igusheva NA, Kuznetsova VV. Paraneoplasticheskiy sindrom. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;4(2):245-248. (In Russ.)].
11. Ciacciarrelli M, Bellini D, Laghi A, et al. IL-6-Producing, Noncatecholamines Secreting Pheochromocytoma Presenting as Fever of Unknown Origin. *Case Rep Med*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3489046>
12. Cheng X, Zhang M, Xiao Y, et al. Interleukin-6-producing pheochromocytoma as a new reason for fever of unknown origin: A retrospective study. *Endocr Pract*. 2018;24(6):507-511. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0048>
13. Carvalho Cunha N, Gomes L, Saraiva J, Paiva I. Interleukin-6 Producing Pheochromocytoma: A Rare Cause of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019(6):1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7906272>
14. Hahn JS, Chung JB, Han SH, et al. Intestinal neurofibromatosis in von Recklinghausen's disease: presenting as chronic anemia due to recurrent intestinal hemorrhage. *Korean J Intern Med*. 1992;7(2):137-142. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.1992.7.2.137>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Коротовский Денис Владимирович**, врач-хирург [Denis V. Korotovskii, MD, surgeon]; адрес: Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16, корп. 3 [address: Vorovskogo str. 16, Chelyabinsk, 454092, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2198-4793>; eLibrary SPIN: 8004-6158; e-mail: korotovskymd@gmail.com

Сергийко Сергей Владимирович, д.м.н., доцент [Sergei V. Sergiiko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>; eLibrary SPIN: 5558-1362; e-mail: ssv_1964@mail.ru

Тюльганова Валерия Леонидовна, к.м.н. [Valeria L. Tul'ganova, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: val_tu@mail.ru

Ломова Ирина Викторовна, врач-эндокринолог [Irina V. Lomova, MD]; eLibrary SPIN: 5896-6768; e-mail: lomira20@mail.ru

Буторин Александр Сергеевич, к.м.н. [Alexander S. Butorin, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: asbutorin@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 15.12.2022. Рукопись одобрена: 18.01.2023. Received: 15.12.2022. Accepted: 18.01.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сергийко С.В., Коротовский Д.В., Тюльганова В.Л., Ломова И.В., Буторин А.С. Феохромоцитома, осложненная паранеопластическим синдромом в виде миелодиспластической трехростковой цитопении // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12771>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sergiiko SV, Korotovskiy DV, Tul'ganova VL, Lomova IV, Butorin AS. Pheochromocytoma with paraneoplastic phenomena manifested as myelodysplastic syndrome. *Endocrine surgery*. 2022;16(1):23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12771>

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Т.Н. Маркова^{1,3}, Д.Г. Бельцевич², Е.А. Калиничева^{3*}, А. Кошкодан¹, Н.М.-Р. Салаватова¹, К.А. Гаунова¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Москва, Россия

²НМИЦ эндокринологии, Москва, Россия

³ГКБ № 52, Москва, Россия

Амиодарон является противоаритмическим препаратом, который широко используется в клинической практике для контроля различных типов аритмий. Одним из наиболее значимых побочных эффектов терапии амиодароном является дисфункция щитовидной железы, которая наблюдается примерно у 15–20% пациентов. В данной статье представлен клинический случай по ведению 55-летнего пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, по поводу которой проводилась терапия амиодароном с развитием манифестного амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, рефрактерного к медикаментозной терапии глюкокортикостероидами и тиреостатиками. В связи с неэффективностью длительной медикаментозной терапии проведена тотальная тиреоидэктомия, которая привела к быстрому разрешению тиреотоксикоза и нормализации ритма сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; амиодарон; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз; тиреоидэктомия.

FEATURES OF MANAGING PATIENTS WITH AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Tatyana N. Markova¹, Dmitriy G. Beltsevich², Evgeniia A. Kalinicheva^{3*}, Alexandra Koshkodan¹, Nuryana M.-R. Salavatova¹, Kamila A. Gaunova¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry Author's organization, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

³Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

Amiodarone is an antiarrhythmic drug that is widely used in clinical practice to control various types of arrhythmias. One of the most significant side effects of amiodarone therapy is thyroid dysfunction, which is observed in about 15–20% of patients. This article presents a clinical case of a 55-year-old patient with a paroxysmal form of atrial fibrillation, for which amiodarone therapy was performed with the development of manifest amiodarone-induced thyrotoxicosis, refractory to drug therapy with glucocorticosteroids and thyrostatics. Due to the ineffectiveness of drug therapy, a total thyroidectomy was performed, which led to a rapid resolution of thyrotoxicosis and normalization of the heart rhythm.

KEYWORDS: amiodarone; amiodarone-induced thyrotoxicosis; thyroidectomy; thyroid.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Во всем мире амиодарон известен как один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов [1, 2]. Однако у 15–25% пациентов, принимающих амиодарон, возникают осложнения, связанные с дисфункцией щитовидной железы [3, 4], которая, в свою очередь, может усугублять нарушения ритма сердца.

Амиодарон синтезирован в начале 60-х годов прошлого столетия и в настоящее время широко применяется в клинической практике [5]. Основным механизмом действия препарата заключается в блокировании рецепторов, расположенных на мембранах кардиомиоцитов, благодаря чему он оказывает мощное противоаритмическое действие и обладает свойствами антиаритмиков 1, 2, 3 и 4-го классов, то есть обеспечивает блокаду калиевых, натриевых и кальциевых каналов, а также вызывает торможение альфа- и бета-рецепторов кардиомиоцитов [6, 7]. Помимо антиаритмического действия,

препарат также разносторонне влияет на щитовидную железу и обмен ее гормонов: подавляет активность 5'-дейодиназы 1 и 2-го типа, тем самым уменьшает конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) в печени, конкурентно связывается с рецепторами Т3 на мембранах кардиомиоцитов за счет своего активного метаболита — дизэтиламиодарона, что вызывает снижение влияние гормона на сердечную мышцу. Кроме того, амиодарон и дизэтиламиодарон обладают прямым и дозозависимым цитотоксическим действием на щитовидную железу [7–9]. Но основным свойством амиодарона, способствующим развитию дисфункции щитовидной железы, считается то, что во время метаболизма одной 200-мг таблетки выделяется 6–9 мг неорганического йода, это значительно превышает суточную потребность в элементе. К таким сверхфизиологическим дозам йода щитовидной железе необходимо адаптироваться. В связи с этим у большинства пациентов, которые принимают амиодарон, могут наблюдаться транзиторные изменения

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

в виде повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижения уровней Т4 и Т3. Данный феномен получил название эффекта Вольфа–Чайкова, который объясняется торможением транспорта йода в центр клетки щитовидной железы. Обычно адаптация длится около 3 мес, после нее щитовидная железа приспосабливается и концентрация гормонов щитовидной железы нормализуется [8]. Однако, по данным различных ретроспективных исследований, у 15–25% пациентов, принимающих амиодарон, наблюдаются стойкие изменения гормонального профиля, характеризующиеся как амиодарон-индуцированные тиреопатии [4, 5].

В структуре амиодарон-индуцированных тиреопатий различают амиодарон-индуцированный гипотиреоз, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АиТ) 1, 2 и смешанного типов. АиТ 1 типа связывают с повышенной продукцией гормонов на фоне предшествующей патологии щитовидной железы (например, на фоне болезни Базедова–Грейвса или функциональной автономии щитовидной железы). При наличии узлов в паренхиме железы или диффузного токсического зоба в результате избыточного поступления неорганического йода происходит неконтролируемый синтез гормонов щитовидной железы. АиТ 2 типа ассоциируют с деструктивными процессами в неизменной щитовидной железе вследствие прямого цитотоксического действия амиодарона и его метаболитов, с выбросом большого количества уже синтезированных тиреоидных гормонов в кровеносную систему. Смешанный тип АиТ сочетает в себе черты, характерные для АиТ 1 и 2 типов (имеются признаки гиперпродукции тиреоидных гормонов и деструктивных процессов в щитовидной железе).

Основной клинической проблемой при деструктивном варианте АиТ является его длительность, связанная с депонированием йода в жировой клетчатке и пролонгированным его высвобождением. Отмена амиодарона не дает эффекта, длительность поступления йода из депо сложно прогнозировать (максимально при длительном приеме препарата до 12–16 мес).

В настоящее время разработаны стандарты медикаментозного лечения АиТ 1 и 2 типов: при АиТ 1 типа назначается тиреостатическая терапия, при АиТ 2 типа — глюкокортикостероиды (ГКС), при смешанном типе тиреотоксикоза — комбинированная терапия. Кроме известных типов АиТ, в клинической практике встречается рефрактерный к медикаментозному лечению АиТ, когда встает вопрос о применении хирургического лечения, несмотря на манифестный тиреотоксикоз. Небольшим положительным моментом при деструктивной форме АиТ (в отличие от продуктивной и смешанной формы) является невысокая вероятность тиреотоксического криза. Представленный клинический случай подтверждает неоднозначность в вопросах ведения больных с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., 55 лет, в декабре 2018 г. поступил в отделение эндокринологии городской клинической больницы №52 (ГКБ №52) с жалобами на сердцебиение, дрожь в теле, мелкокоразмашистый тремор пальцев рук.

По данным анамнеза, у пациента при обследовании 4 года назад на электрокардиограмме (ЭКГ) впервые диагностирован пароксизм фибрилляции предсердий. В дебюте пароксизма назначена медикаментозная терапия, направленная на восстановление ритма сердца (внутривенное введение амиодарона в стандартной дозе 350 мг), на фоне которой ритм сердца был восстановлен, и пациент переведен на постоянную таблетированную терапию амиодароном, которую принимал в течение 3 лет. Перед назначением амиодарона врачом проведены скрининговые тесты на определение функции щитовидной железы, диагностирован эутиреоз: уровень ТТГ составил 1,2 мМЕ/мл (0,34–5,6 мМЕ/мл), свободного Т4 — 0,82 нг/дл (0,61–1,12 нг/дл).

В конце августа 2018 г. пациент обратился к кардиологу по поводу повторного пароксизма фибрилляции предсердий, возникшего на фоне постоянного приема амиодарона. При осмотре выявлены клинические признаки тиреотоксикоза — дрожь в теле, мелкокоразмашистый тремор пальцев рук, щитовидная железа при пальпации увеличена, безболезненна. Данные гормонального профиля от сентября 2018 г.: уровень ТТГ — 0 мМЕ/мл (0,34–5,6 мМЕ/мл), Т4 свободный — 4,1 нг/дл (0,61–1,12 нг/дл), Т3 свободный — 14,2 пг/мл (2,5–3,9 пг/мл) — референсные значения гормонов щитовидной железы применимы к последующим показателям. В связи с наличием манифестного тиреотоксикоза пациенту назначили терапию — тиамазол 30 мг в сутки, соталол 80 мг в сутки и апиксабан 5 мг в сутки, амиодарон был отменен, но, несмотря на начатое лечение тионамидами, у пациента отмечалось увеличение количества пароксизмов фибрилляции предсердий.

В октябре 2018 г. больной Л. госпитализирован с сохраняющимися клиническими признаками тиреотоксикоза в отделение эндокринологии ГКБ №52 в связи с отсутствием эффекта от лечения.

Из анамнеза также известно, что пациент Л. страдал сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. На момент поступления пациент получал тиамазол 30 мг в сутки, соталол 80 мг в сутки, апиксабан 5 мг в сутки, а также гипотензивную и сахароснижающую терапию — эналаприл 20 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, гликлазид 60 мг в сутки. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, рост больного 180 см, масса тела — 104 кг, индекс массы тела 32,1 кг/м². Щитовидная железа по данным осмотра и пальпации безболезненная, увеличена в размерах (зоб II степени по ВОЗ), узловые образования не определяются. Глазные симптомы, характерные для эндокринной офтальмопатии, отсутствуют. По данным обследования сердечно-сосудистой системы — артериальное давление 130/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 в минуту, ритм сердца не нарушен. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали, частота дыхательных движений 16 в минуту. При лабораторном обследовании показатели гормонального профиля соответствуют манифестному тиреотоксикозу: ТТГ 0 мМЕ/мл, Т3 свободный 13,56 пг/мл, Т4 свободный 4,28 нг/дл. По данным УЗИ щитовидной железы у пациента выявлены эхографические признаки диффузных изменений щитовидной железы, общий объем составил 27,2 см³. В режиме цветного дуплексного картирования васкуляризация не усилена.

Данные сцинтиграфии щитовидной железы с техникой-99м показали, что в проекции обеих долей отмечалось низкоинтенсивное накопление радиофармпрепарата без четких границ, которое практически не отличалось от фонового накопления в окружающих тканях. Щитовидная железа практически не визуализировалась — классическая картина деструктивного поражения после терапии амиодароном.

По результатам эхокардиографии систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) не нарушены. Фракция выброса ЛЖ составила 56%. Выявлены: незначительная симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение полостей обоих предсердий, умеренная легочная гипертензия, систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст., трикуспидальная недостаточность 1-й степени. По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 94 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево. Отмечались нарушение внутрижелудочковой проводимости и умеренные изменения миокарда левого желудочка.

На основании анамнеза, наличия признаков манифестного тиреотоксикоза, данных инструментальных методов исследования, отсутствия эффективности от терапии тиамидами пациенту выставлен диагноз «Манифестный амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа. Зоб II степени (объем щитовидной железы 27,2 см³). Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c <7,0%. Нарушение ритма сердца: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма (пароксизм фибрилляции предсердий от 10.2018 г). Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. НК 1. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса, ст. 1, функциональный класс II по NYHA. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени (индекс массы тела (ИМТ) 32,1 кг/м²)». На момент выписки из стационара пациенту рекомендована монотерапия ГКС: преднизолон 40 мг в сутки в течение 6–8 нед, контроль лабораторных данных (свободного Т3 и свободного Т4) через 2–3 нед и оценка эффективности терапии эндокринологом по месту жительства, однако пациент на прием не явился, по рекомендации кардиолога увеличена доза апиксабана до 10 мг в сутки, соталол до 120 мг в сутки, продолжена терапия индапамидом 1,5 мг в сутки, эналаприлом 10 мг в сутки. Также с гастропротективной целью пациенту был назначен омепразол 20 мг 1 раз в сутки. В связи с наличием ХСН в терапии сахарного диабета гликлазид заменили на эмпаглифлозин 25 мг под контролем гликемии.

В ноябре 2018 г. пациент ввиду отсутствия эффекта от назначенной терапии, с сохраняющейся клинической картиной тиреотоксикоза и признаками повторного нарушения ритма повторно госпитализирован в отделение эндокринологии ГКБ №52. Состояние пациента на момент поступления средней степени тяжести. ИМТ 29,9 кг/м², кожные покровы физиологической окраски, ритм сердца нарушен за счет пароксизма мерцательной аритмии, ЧСС — 84 в минуту, артериальное давление — 125/80 мм рт.ст. При лабораторном обследовании уровень ТТГ составлял 0 мМЕ/мл, свободного Т3 — 10,14 пг/мл, свободного Т4 — 4,49 нг/дл. Дополнительно определили наличие антител к рецепторам

ТТГ — выявлено увеличение их содержания в крови до 2,85 МЕ/л (0,0–1,75 МЕ/л). По данным ЭКГ у пациента диагностировали мерцание-трепетание предсердий. ЧСС 86–106 в минуту. Электрическая ось сердца резко отклонена влево, отмечались нарушение внутрижелудочковой проводимости и изменения миокарда нижней стенки ЛЖ. Контрольное ЭКГ через 5 дней показало, что ритм сердца восстановился самостоятельно (ритм синусовый), признаки перегрузки левого предсердия, отклонение электрической оси сердца влево, ЧСС 82 в минуту, сохранялись нарушения внутрижелудочковой проводимости и умеренные изменения миокарда ЛЖ.

Учитывая отсутствие эффекта от назначенной дозы преднизолона, пациенту рекомендовалось увеличить дозу преднизолона до 60 мг в сутки на 4 нед с последующим снижением дозы до 40 мг в сутки. В связи с неэффективностью монотерапии ГКС и наличием повышенного титра антител к рецепторам ТТГ у пациента диагностирована смешанная форма АИТ и к терапии вновь был добавлен тиамазол в дозе 30 мг в сутки. В стационаре пациент консультирован кардиологом — рекомендована смена соталола на атенолол 50 мг в сутки, продолжен прием апиксабана 10 мг в сутки, эналаприла 10 мг в сутки, индапамида 1,5 мг в сутки, добавлен к терапии лапаконитина гидробромид 150 мг в сутки. В стационаре контроль гликемии проводился не менее 4 раз в сутки. Максимальные показатели гликемии достигали 9 ммоль/л. При выписке пациенту рекомендовались самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки и ограничение употребления углеводов во второй половине дня. С данными рекомендациями по терапии пациента выписали из стационара на дальнейшее амбулаторное лечение и наблюдение.

В декабре 2018 г. пациент вновь поступил в эндокринологическое отделение ГКБ №52 в связи с отсутствием эффекта от назначенного лечения и для определения дальнейшей тактики ведения. На момент поступления больной принимал преднизолон 60 мг в сутки, тиамазол 30 мг в сутки, атенолол 50 мг в сутки, лапаконитина гидробромид 150 мг в сутки, апиксабан 10 мг в сутки, эналаприл 10 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, эмпаглифлозин 25 мг в сутки. У пациента сохранялись жалобы на тремор рук, снижение массы тела и появление одышки при небольшой физической нагрузке. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Индекс массы тела 28,7 кг/м² (рост 180 см, масса тела 93 кг). Кожные покровы чистые, естественной окраски, влажные. Отмечался мелкокоразмашистый тремор пальцев рук. Глазные симптомы тиреотоксикоза и офтальмопатии отсутствовали. При осмотре и пальпации щитовидной железы ее размеры увеличены (зоб II степени по ВОЗ), безболезненная. При физикальном обследовании ритм сердца правильный, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., ЧСС 72 в минуту. Данные гормонального профиля на декабрь 2018 г.: уровень ТТГ 0 мМЕ/мл, свободного Т3 — 11,10 пг/мл, свободного Т4 — 5,57 нг/дл. Динамика лабораторных данных представлена в таблице.

По данным инструментальных методов исследования: ЭКГ — ритм сердца синусовый, отклонение электрической оси сердца влево. Имелись признаки перегрузки левого предсердия, нарушения внутри желудочковой проводимости, умеренные изменения миокарда ЛЖ,

Таблица. Динамика лабораторных данных и терапии

Дата	ТТГ, мМЕ/мл (0,34–5,6)	Т4 свободный, нг/дл (0,61–1,12)	Т3 свободный, пг/мл (2,5–3,9)	Последующая терапия
Сентябрь 2018	0	4,11	14,23	Тиамазол 30 мг в сутки
Октябрь 2018	0	4,28	13,56	Преднизолон 40 мг в сутки
Ноябрь 2018	0	4,49	10,14	Преднизолон 60 мг в сутки + тиамазол 30 мг в сутки
Декабрь 2018	0	5,57	11,10	Тотальная тиреоидэктомия

ЭхоКГ — общая систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса ЛЖ 58%. Данные повторного УЗИ щитовидной железы: контуры железы ровные и четкие. Размеры железы — правая доля 2,2×2,2×5,0 см, левая доля — 2,3×2,0×5,1 см, перешеек — 0,5 см, общий объем 22,8 мл. Структура умеренно неоднородная, экзогенность железы несколько снижена. При цветном дуплексном картировании васкуляризация не усилена. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, диаметр до 0,5 см, не изменены.

С учетом длительного течения некомпенсированного тиреотоксикоза у пациента, сохраняющегося нарушения ритма сердца, отсутствия эффекта от медикаментозной терапии, врачебным консилиумом в составе эндокринолога, кардиолога, эндокринолога-хирурга было принято решение о проведении оперативного лечения — тотальной тиреоидэктомии. В качестве предоперационной подготовки врачебным консилиумом решено провести 2 сеанса терапевтического центрифужного плазмафереза и предоперационное парентеральное введение высоких доз ГКС (250 мг метилпреднизолона внутривенно в день операции).

В декабре 2018 г. пациенту на фоне тиреотоксикоза и синусового ритма сердца выполнена операция под эндотрахеальным наркозом — экстрафасциальная тиреоидэктомия. В контрольных анализах кальция ионизированный 1,2 ммоль/л (1,13–1,31 ммоль/л), концентрация паратгормона 4,7 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л). По данным контрольного УЗИ гортани — голосовые связки подвижны, симметричны, смыкаются полностью. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Послеоперационный период протекал без осложнений.

После стабилизации состояния пациента выписали с рекомендациями: заместительная гормональная терапия левотироксином натрия 50 мкг с последующей титрацией дозы после контроля гормонов щитовидной железы, преднизолон 40 мг в сутки с последующим снижением дозы до полной отмены препарата, атенолол 50 мг в сутки, аллапинин 75 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, аписабан 10 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, эмпаглифлозин 25 мг в сутки.

Через 6 мес после проведенного оперативного лечения пациент консультирован эндокринологом ГКБ №52: на фоне приема заместительной гормональной терапии наблюдалась медикаментозная компенсация послеоперационного гипотиреоза, по лабораторным данным — состояние эутиреоза. По результатам суточного монито-

рирования ЭКГ по Холтеру — на протяжении 24-часового периода наблюдения ритм сердца синусовый, отмечались редкие одиночные экстрасистолы, нарушение ритма сердца не было зафиксировано. Данные проведенного Тредмил-теста показали, что у пациента отмечалась высокая толерантность к физической нагрузке, признаки декомпенсации ХСН отсутствовали, нарушения ритма сердца не индуцированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы из всех типов АиТ все чаще доминирует АиТ 2 типа. Так, Tomisti L. и соавт. отметили, что из 200 обследованных пациентов АиТ 1 типа диагностирован у 42 (21%), а АиТ 2 типа — у 158 (79%) [10]. По данным ретроспективного исследования 65 пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, проведенного в Нидерландах, только у 16 (24,6%) пациентов развился манифестный АиТ, из 49 пациентов с субклиническим АиТ 22 пациента спонтанно вернулись к состоянию эутиреоза, а у 27 пациентов сохранилось состояние субклинического тиреотоксикоза в течение 3,4 года наблюдений [4]. Отмечено, что к формированию АиТ чаще предрасположены мужчины, нежели женщины [11, 12], и лица молодого возраста [13]. В американском ретроспективном анализе выявлено, что АиТ чаще встречается у лиц с более низкой массой тела (ИМТ < 21 кг/м²) [14, 15].

По данным S. Kinoshita и соавт., АиТ развивается в среднем через 2 года после начала приема амиодарона (от 225,5 до 1145 дней). Также отмечается, что такая длительность развития тиреотоксикоза не характерна для большинства других препаратов, способных вызвать гиперфункцию щитовидной железы [16]. В представленном нами клиническом случае манифестный тиреотоксикоз развился после 3 лет приема препарата, проявившись яркой клинической картиной. Однако в литературе описаны случаи, когда АиТ имеет стертую симптоматику в связи с блокирующим действием амиодарона на бета-адренорецепторы, вследствие чего отсутствуют симптомы активации симпатической нервной системы (потливость, тремор, увеличение частоты сердечных сокращений и другие). Этот фактор значительно затрудняет диагностику на начальных этапах.

В представленном нами клиническом случае у пациента диагностировали смешанную форму АиТ, поскольку, с одной стороны, выявлен повышенный титр антител к рецепторам ТТГ, с другой — не выявлено накопления радиофармпрепарата и отсутствовала эффективность

от первичной терапии тиамазолом. Отсутствие эффекта от монотерапии ГК не оказывало влияния на диагностическую концепцию.

На сегодняшний день, при АиТ 1 типа средствами первой линии терапии являются препараты группы тионамидов, требуется длительное лечение тионамидами в больших дозах, так как щитовидная железа, насыщенная йодом, менее чувствительна к тиреостатической терапии. Назначают тиамазол 40–60 мг в сутки или пропилтиоурацил в дозе 400–600 мг в сутки. Лечение АиТ 2 типа заключается в назначении пероральных ГК. Чаще всего назначают преднизолон в дозе 30–40 мг в сутки или эквивалентные дозы других ГК в течение 8–12 нед [17]. В последние годы разрабатывается методика для повышения эффективности лечения, которая заключается в применении больших доз парентеральных ГК, например, метилпреднизолона — 250–500 мг 1 раз в неделю [18].

Считается, что АиТ хорошо поддается медикаментозной терапии, тем не менее, в литературе описаны случаи рефрактерного течения заболевания. В таких ситуациях для разрешения тиреотоксикоза прибегают к оперативному лечению, несмотря на высокий риск послеоперационных осложнений [19]. Также оперативное лечение применяется у лиц пожилого возраста и пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ (ниже 30% по данным эхокардиографии), которым рекомендовано быстрое купирование тиреотоксикоза любой тяжести, так как для данной группы пациентов развитие АиТ ассоциируется с повышенным риском прогрессирования ХСН и высокой смертностью [20, 21].

Учитывая наличие у нашего пациента признаков рефрактерного к медикаментозному лечению АиТ и сохраняющихся пароксизмов фибрилляции предсердий, консилиумом принято решение о проведении хирургического лечения с предоперационной подготовкой — два сеанса плазмафереза. В литературе активно обсуждаются экстракорпоральные методы очищения крови в качестве подготовки перед оперативным лечением пациентов с неэффективностью или небезопасностью медикаментозного лечения в условиях тиреотоксикоза различного генеза, включая АиТ. Во многих исследованиях продемонстрирован положительный эффект от терапевтического плазмаобмена (TPE — therapeutic plasma exchange) для стабилизации состояния перед проведением хирур-

гического лечения [22–25]. Так, французские ученые представили данные о 22 пациентах с рефрактерным тиреотоксикозом разной этиологии, в том числе 7 пациентов с АиТ, которым был проведен TPE перед тиреоидэктомией (в среднем 4 процедуры) [23]. При сравнении пациентов, получивших более или менее 4 сеансов данной процедуры, не обнаружили прогностических факторов для определения количества необходимых сеансов TPE, соответственно, решение о количестве сеансов плазмафереза принимается индивидуально. Результаты показали, что процедура TPE позволила быстро, примерно на 50%, снизить уровни Т4 и Т3 и привести к улучшению состояния у 21 из 22 пациентов [23]. Такой же вывод сделали ученые из Турции: в исследовании участвовали 46 пациентов с тиреотоксикозом (в том числе 4 пациента с АиТ), которым также проведены сеансы плазмаобмена с хорошим эффектом [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен редкий случай рефрактерного к стандартной терапии АиТ, что характеризует АиТ как сложную патологию как в плане верификации типа АиТ, так и подбора лечения. В настоящее время оперативное лечение рефрактерного к медикаментозному лечению АиТ является единственным методом радикального разрешения тиреотоксикоза. Однако остается открытым вопрос об объеме предоперационной подготовки таких пациентов. Несомненно, требуются дальнейшие научные разработки медикаментозных подходов к лечению АиТ различных типов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381–389. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927>
2. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т. 95. — №10. — С. 901–905. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clin Med*. 2017;95(10):901–905. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905>
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240–254. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0427>
4. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655–662. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>
5. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — №2. — С. 63–71. [Sviridenko NJu, Platonova NM, Molashenko NV, et al. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63–71. (In Russ.)].
6. Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>
7. Florek JB, Girzadas D. *Amiodarone*. [cited 2021, Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>
8. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312–1322. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>

9. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.001>
10. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.* 1994;134(5):2277-2282. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156930>
11. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):363-368. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0267>
12. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in south Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):916-922. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000600010>
13. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM An Int J Med.* 2003;96(12):949-950. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg158>
14. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):2-9.
15. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):821-826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.02.015>
16. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm.* 2016;32(6):474-480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.03.008>
17. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 12-24. [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology.* 2021;16(2):12-24. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
18. Campi I, Perego GB, Ravogli A, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):519-524. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0515>
19. Kotwal A, Clark J, Lyden M, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo clinic experience. *J Endocr Soc.* 2018;2(11):1226-1235. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00259>
20. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3515-3521. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1797>
21. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):242-251. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>
22. Tonnelier A, de Filette J, De Becker A, et al. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J.* 2017;6(2):108-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000453578>
23. Saie C, Ghandar C, Saheb S, et al. Therapeutic plasma exchange in refractory hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2021;10(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1159/000507019>
24. Tieken K, Paramasivan AM, Goldner W, et al. Therapeutic plasma exchange as a bridge to total thyroidectomy in patients with severe thyrotoxicosis. *AACE Clin Case Reports.* 2020;6(1):e14-e18. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0132>
25. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, et al. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018;62(1):144-148. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1661-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калиничева Евгения Александровна**, врач-эндокринолог [Evgeniia A. Kalinicheva, MD, endocrinologist]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-4357>; eLibrary SPIN: 5883-2551; e-mail: kea852@gmail.com

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор РАН [Dmitriy G. Beltsevich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Кошкодан Александра, клинический ординатор [Alexandra Koshkodan, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-7264>; e-mail: Akoshkodan@yandex.ru

Салаватова Нурьяна Магомед-Рашидовна, клинический ординатор [Nuryana M.-R.Salavatova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-1187>; e-mail: nice.mago@mail.ru

Гаунова Камила Артуровна, клинический ординатор [Kamila A. Gaunova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0002-8537-3804>; e-mail: gid.kam@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 22.05.2022. Рукопись одобрена: 28.12.2022. Received: 22.05.2022. Accepted: 28.12.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Бельцевич Д.Г., Калиничева Е.А., Кошкодан А., Салаватова Н.М.-Р., Гаунова К.А. Особенности ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом в реальной клинической практике // *Эндокринная хирургия.* — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 29-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12732>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Beltsevich DG, Kalinicheva EA, Koshkodan A, Salavatova NM-R, Gaunova KA. Features of managing patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis in real clinical practice. *Endocrine surgery.* 2022;16(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12732>

